

D8

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

BEST AVAILABLE COPY

PUBLICATION NUMBER : 03294253
 PUBLICATION DATE : 25-12-91

APPLICATION DATE : 12-04-90
 APPLICATION NUMBER : 02096661

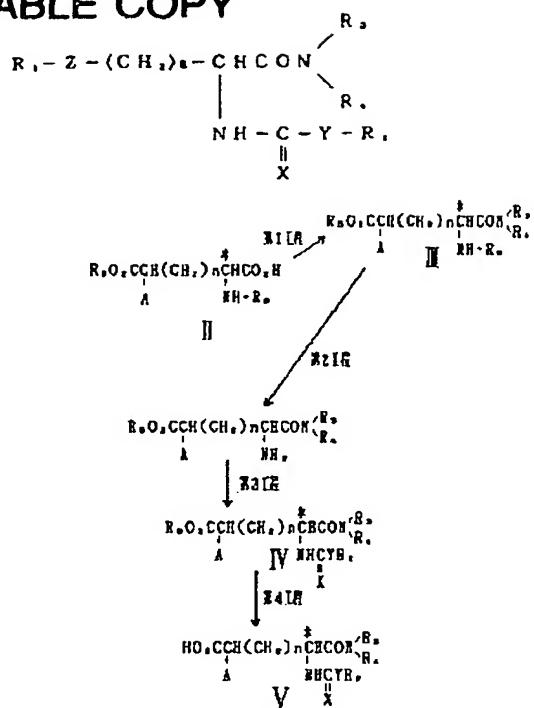
APPLICANT : SHIONOGI & CO LTD;

INVENTOR : IHII NOBUHIRO;

INT.CL. : C07C237/20 C07C255/60 C07C275/30
 C07C275/34 C07C327/48 C07C335/16
 C07D209/42 C07D215/54 C07D257/04
 C07D401/12

TITLE

: GASTROINTESTINAL HORMONE
 ANTAGONIST



ABSTRACT : NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R₁ is COOH, CONH₂, CN, tetrazolyl or (substituted) aryl; R₂ is (substituted) aryl or heterocyclic group; R₃ and R₄ are H, lower alkyl or (substituted) aryl; n is 0-2; X is O or S; Y is single bond or NH; Z is C(A)H (A is H, halogen or OH) or CP with the proviso that when A is H, R₁ is aryl or tetrazolyl and R₂ is aryl].

EXAMPLE: (R)-N,N-Di-(n-amyl)-3-carboxyl-2-(n-tolylcarbamoylamino)-propanoic acid amide.

USE: An antagonist against cholecystokinin and gastrin acceptor.

PREPARATION: An ω -2-aminoalkyldicarboxylic acid is protected with a carboxyl protecting group R₅ and an amino protecting group R₆ to give a compound shown by formula II, which is condensed with a disubstituted amine compound to give a compound shown by formula III. Then the protecting group R₆ is removed and then the resulting substance is reacted with an acid chloride to give a compound shown by formula IV, which is deprotected to give a compound shown by formula V.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Phle Alo 1

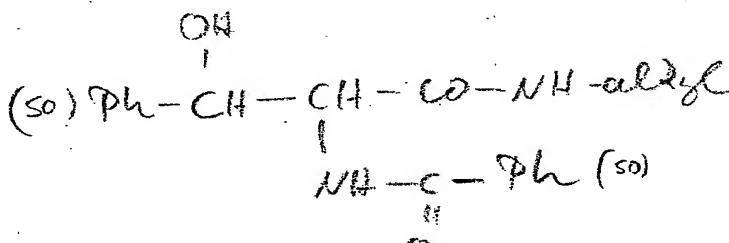
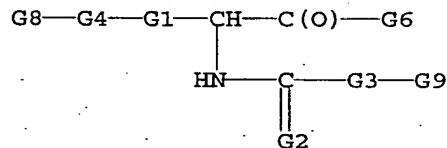
ANSWER 15 OF 17 MARPAT COPYRIGHT 2003 ACS on STN
 116:256040 MARPAT
 Preparation of amino acid derivatives as digestive tract hormone antagonists
 IN Tsushima, Tadahiko; Ishihara, Teruichi; Hagishita, Yamaji; Seno, Kaoru; Ihii, Nobuhiro
 PA Shionogi and Co., Ltd., Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 46 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 03/294253	A2	19911225	JP 1990-96661	19900412
PRAI JP 1990-96661		19900412		

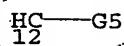
GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB $R12(CH2)nCH(CONR3R4)NHC(:X)YR2$ [I; $R1 = CO2H$, $CONH2$, cyano, tetrazolyl, (un)substituted aryl; $R2 =$ (un)substituted aryl; $R3, R4 = H$, alkyl, (un)substituted aryl; $n = 0-2$; $X = O$, S ; $Y =$ single bond, NH ; $Z = CAH$, CO ; $A = H$, halo, OH ; provided that when $A = H$, $R1 =$ aryl or $R1 =$ tetrazolyl and $R2 =$ aryl], which are antagonists of cholecystokinin (CCK) or gastrin receptors, are prep'd. Thus, carbamoylation of (R)-R5-Asp-N[(CH2)4Me]2 (II; $R5 = H$).HCl with m-MeC6H4NCO in the presence of Et3N in $CH2Cl2$ gave 65.2% II ($R5 = m$ -MeC6H4NHCO). Title compd. (III) in vitro inhibited the binding of [3H]-CCK-8 to CCK-A and CCK-B receptors of a mouse spleen and brain, resp., with $IC50$ of 200 and 43,000, resp. Approx. 130 I were prep'd. and addnl. 46 I were similarly tested.

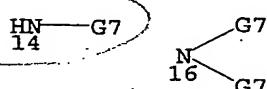
MSTR 1C



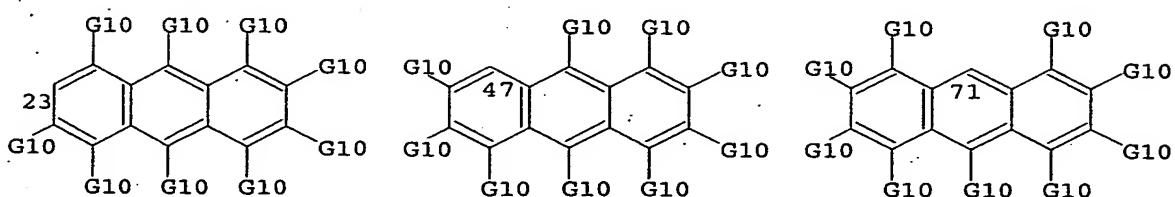
G1 = (0-2) CH2
 G2 = O / S
 G3 = NULL / NH
 G4 = 12 / C(O)



G5 = X / OH
 G6 = NH2 / 14 / 16



G7 = alkyl<(1-8)> / cycloalkyl<(-8)> (SO) / Ph (SO) / naphthyl (SO) / 23 / 47 / 71 / (EX 226 / 230 / 231)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

92-051998/07 SHIONOGI KK 12-04-90-JP-096661 (25.12.91) A61k-31/16 C07c-237/20 C07c-255/60 C07c-275/30 C07c-327/48 C07c-335/16 C07d-209/42 C07d-215/54 C07d-257/04 C07d-401/12 C07d-403/12 New 2-amino-alkylamide(s) - used as cholecystokinin and gastrin receptor inhibitors, for treating e.g. pancreatitis, pancreatic cancer C92-023106	B05 (603) SHIO 12.04.90 *JO 3294253-A	B7-H, 10-A13A, 10-A13D, 10-A15, 10-C4, 10-D2, 10-D3, 12-D7, 12-E8, 12-G1A, 12-G7, 12-J1)
Aminoacid amide derivs. of formula (I) are new: $ \begin{array}{c} R_1 - Z - (\text{CH}_2)_n - \text{CHCONR}_2 \\ \\ \text{NH}-\text{C}(=\text{X})-\text{Y}-\text{R}_2 \end{array} $ (I)	$ \begin{array}{c} R_1 - Z - (\text{CH}_2)_n - \text{CHCONR}_2 \\ \\ \text{NH}-\text{C}(=\text{X})-\text{Y}-\text{R}_2 \end{array} $ (I)	<p>USE</p> <p>(I) inhibit the receptors of cholecystokinin (CCK) and gastrin and are effective in treatment of anorexia, pancreatitis, pancreatic cancer, cholecystitis, spasms of cholelithiasis, irritable enteropathy and gastric ulcer.</p> <p>(I) may be administered orally, nasally, intravenously or subcutaneously at a single or divided dose of 0.1-300 (pref. 1-100G) mg per day.</p> <p>PREPARATION</p> <p>(I) ($R_1 = -\text{COOH}$; $Z = \text{CH(A)-}$) may be prep'd. from cpds. of formula (III) on hydrolysis.</p> $ \begin{array}{c} R_1 \text{OOCCH}(\text{CH}_2)_n - \text{CHCONR}_2 \\ \qquad \\ \text{A} \qquad \text{NH}-\text{C}(=\text{X})-\text{Y}-\text{R}_2 \end{array} $ (III)

(I) ($R_1 = -CN$) may be prep'd. from (I) ($R_1 = -CONH_2$) on dehydration.
 (I) ($R_1 = \text{tetrazcyl}$) may be prepared from (I) ($R_1 = CN$) on reaction with an azide agent, e.g. trimethylsilylsazide or NaN_3 .

STARTING MATERIALS

(III) may be prep'd. from $R_5OOCCH(A)(CH_2)_n-CH(COOH)-NH-R_6$ (R_6 = amino-protecting gp.) on reaction with a di-substd. amine and subsequent deprotection of the amine.

EXAMPLE

A soln. of 550 mg (1.02 mmol) (RS)-N,N-di-(n'-amyl)-4-benzyloxycarbonyl-4-fluoro-2-(2-indolecarbonylamino)butanamide in 20 ml MeOH contg. 2.0 ml 50% AcOH was treated with 72 mg 10% Pd-C, stirred under hydrogen at room temp. and then passed through "Hiflo Supercell".

The product was worked up to give 422 mg (92.1% yield) (RS)-N,N-di-(n-amyl)-4-carboxy-4-fluoro-2-(2-indolecarbonyl-amino)butanamide, m.pt. 155-157°C. (4ppW52DAHDwgNo0/0).

JC3294253-A

L8 ANSWER 15 OF 17 MARPAT COPYRIGHT 2003 ACS on STN
 AN 116:256040 MARPAT
 TI Preparation of amino acid derivatives as digestive tract hormone
 antagonists
 IN Tsushima, Tadahiko; Ishihara, Teruichi; Hagishita, Yamaji; Seno, Kaoru;
 Ihii, Nobuhiro
 PA Shionogi and Co., Ltd., Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 46 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

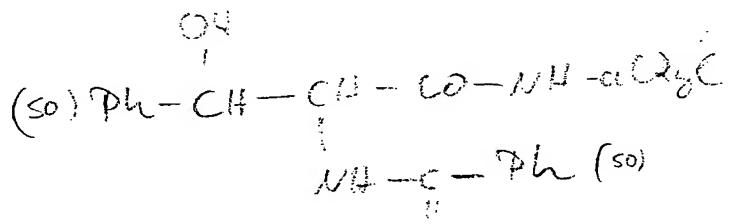
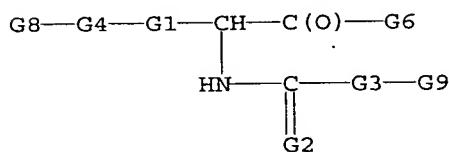
PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 03294253	A2	19911225	JP 1990-96661	19900412

PRAI JP 1990-96661 19900412

GI For diagram(s), see printed CA Issue.

AB R1Z(CH₂)_nCH(CONR₃R₄)NHC(:X)YR₂ [I; R₁ = CO₂H, CONH₂, cyano, tetrazolyl, (un)substituted aryl; R₂ = (un)substituted aryl; R₃, R₄ = H, alkyl, (un)substituted aryl; n = 0-2; X = O, S; Y = single bond, NH; Z = CAH, CO; A = H, halo, OH; provided that when A = H, R₁ = aryl or R₁ = tetrazolyl and R₂ = aryl], which are antagonists of cholecystokinin (CCK) or gastrin receptors, are prepd. Thus, carbamoylation of (R)-R₅-Asp-N[(CH₂)₄Me]₂ (II; R₅ = H).HCl with m-MeC₆H₄NCO in the presence of Et₃N in CH₂Cl₂ gave 65.2% II (R₅ = m-MeC₆H₄NHCO). Title compd. (III) in vitro inhibited the binding of [³H]-CCK-8 to CCK-A and CCK-B receptors of a mouse spleen and brain, resp., with IC₅₀ of 200 and 43,000, resp. Approx. 130 I were prepd. and addnl. 46 I were similarly tested.

MSTR 1C



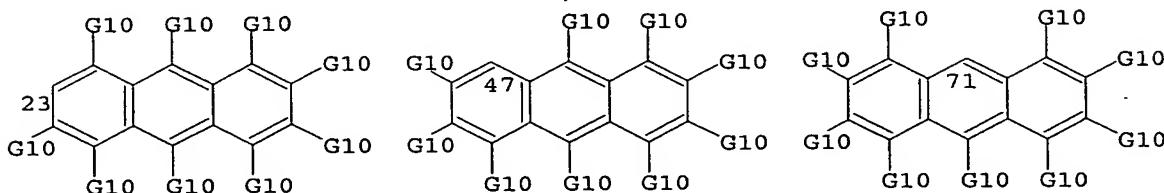
G1 = (0-2) CH₂
 G2 = O / S
 G3 = NULL / NH
 G4 = 12 / C(O)

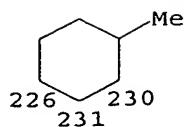
HC
12

G5 = X / OH
 G6 = NH₂ / 14 / 16

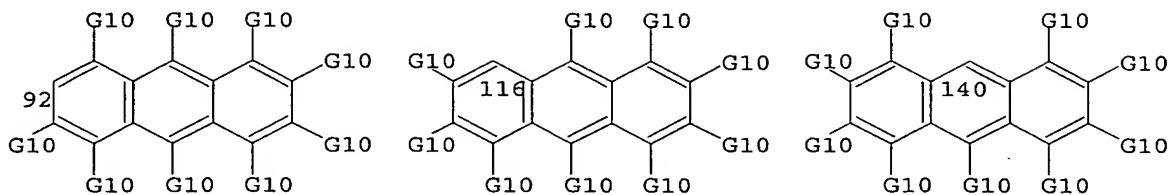
HN
14
 G7
 N
16
 G7

G7 = alkyl<(1-8)> / cycloalkyl<(-8)> (SO) / Ph (SO) /
 naphthyl (SO) / 23 / 47 / 71 / (EX 226 / 230 / 231)

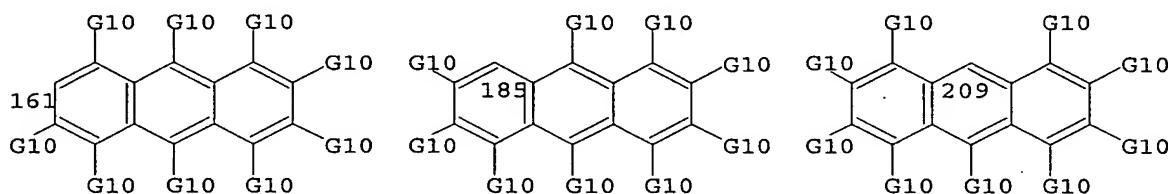




= Ph (SO) / naphthyl (SO) / 92 / 116 / 140



G9 = Ph (SO) - / naphthyl (SO) / 161 / 185 / 209 /
Hy <EC (4-9) C (1-) Q (1-) N> / (EX indolyl / indazolyl /
quinolinyl)



G10 = H / R
MPL: claim 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-294253
 (43)Date of publication of application : 25.12.1991

(51)Int.CI. C07C237/20
 C07C255/60
 C07C275/30
 C07C275/34
 C07C327/48
 C07C335/16
 C07D209/42
 C07D215/54
 C07D257/04
 C07D401/12
 C07D403/12
 // A61K 31/16
 A61K 31/17
 A61K 31/40
 A61K 31/41
 A61K 31/47



(21)Application number : 02-096661
 (22)Date of filing : 12.04.1990

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD
 (72)Inventor : TSUSHIMA TADAHIKO
 ISHIHARA TERUICHI
 HAGISHITA YAMAJI
 SENO KAORU
 IHII NOBUHIRO

(54) GASTROINTESTINAL HORMONE ANTAGONIST

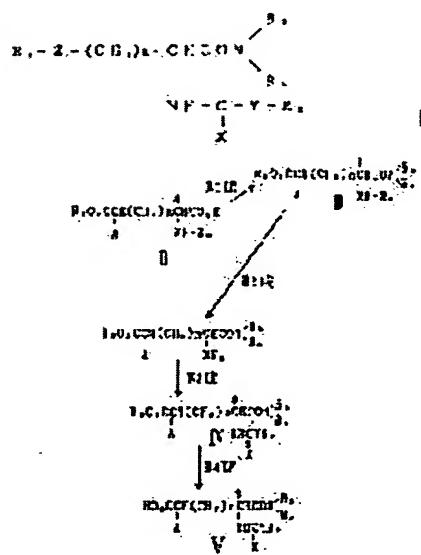
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R1 is COOH, CONH₂, CN, tetrazolyl or (substituted) aryl; R2 is (substituted) aryl or heterocyclic group; R3 and R4 are H, lower alkyl or (substituted) aryl; n is 0-2; X is O or S; Y is single bond or NH; Z is C(A)H (A is H, halogen or OH) or CP with the proviso that when A is H, R1 is aryl or tetrazolyl and R2 is aryl].

EXAMPLE: (R)-N,N-Di-(n-amyl)-3-carboxyl-2-(n-tolylcarbamoylamino)-propanoic acid amide.

USE: An antagonist against cholecystokinin and gastrin acceptor.

PREPARATION: An ω -2-aminoalkyldicarboxylic acid is protected with a carboxyl protecting group R₅ and an amino protecting group R₆ to give a compound shown by formula II, which is condensed with a disubstituted amine compound to give a compound shown by formula III. Then the protecting group R₆ is removed and then the resulting substance is reacted with an acid chloride to give a compound shown by formula IV, which is deprotected to give a compound shown by formula V.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

①

②

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

平3-294253

⑫ Int. Cl. 5

C 07 C 237/20
255/60
275/30

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)12月25日

7106-4H
6516-4H
7043-4H※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全46頁)

⑭ 発明の名称 消化管ホルモン拮抗物質

⑮ 特願 平2-96661

⑯ 出願 平2(1990)4月12日

⑰ 発明者 津島 忠彦 大阪府池田市伏尾台1-18-13
⑰ 発明者 石原 照一 兵庫県三田市武庫ヶ丘6-6-11
⑰ 発明者 萩下 山治 奈良県御所市古瀬502
⑰ 発明者 濱野 薫 兵庫県西宮市樋ノ口町1-10-19
⑰ 発明者 伊比井 信廣 大阪府岸和田市下野町2-11-1, 1011号
⑰ 出願人 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
⑰ 代理人 弁理士 青山 葵 外2名

最終頁に続く

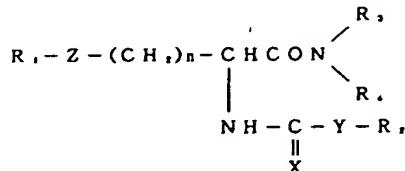
明細書

1. 発明の名称

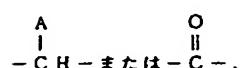
消化管ホルモン拮抗物質

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(1):



(式中、R₁は-COOH、-CONH₂、-CN、テトラゾリルまたは置換基を有していてもよいアリール、R₂は置換基を有していてもよいアリールまたは異項環基、R₃およびR₄は独立して水素、低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリール、nは0ないし2、Xは酸素または硫黄、Yは単結合または-NH-、Zは



Aは水素、ハロゲンまたは水酸基を表す。ただし、

Aが水素のとき、R₁はアリールであるか、または、R₁がテトラゾリルであり、R₂はアリールであることを条件とする。)

で示される化合物。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明はペプチド性消化管ホルモン拮抗物質に関するものである。

[従来技術と発明が解決すべき課題]

ペプチド性消化管ホルモンは、通常、アミノ酸10数個～数10個のペプチドであって、いずれも、消化管の粘膜上皮で產生されて血中に放出された後、それぞれの受容体との結合(相互作用)を介して作用を發揮する物質である。ペプチド性消化管ホルモンは、化学構造に基づいてガストリン群、セクレチン群、およびその他に大別される。ガストリン群の内、コレストキニン(CCK)には末梢性受容体の外、脳や自律神経系にも受容体が

存在し、これらの中権系受容体を介した免疫活性の存在が認められている。末梢性および中権性受容体はそれぞれ、CCK-A および CCK-B 受容体と呼ばれている(“神經ペプチドコレシストキニン：解剖学、生化学、受容体、薬理学および生理学”，J. Hughes, G. Dockray, および G. Wodruff 編, Ellis Horwood Ltd., Chichester U.K. (1989); G. J. Dockray, R. Dimaline, S. Pauwels, および A. Varro, “プロホルモンとしてのペプチドホルモン”中, ガストリンおよび CCK-1 関連ペプチド, J. Martinez 編, Ellis Horwood Ltd., Chichester U.K., 1989, pp245～284 参照)。また、ガストリンにも中権性受容体の存在を示唆する研究がある。

CCKおよびガストリンは、末端アミノ酸4残基が共通であり、その受容体、特にCCK-B受容体とガストリン受容体との間には高い相同意性が認められている[ボック(M. G. Bock)、ディパルド(R. M. Dipardo)、エバンス(B. E. Evans)、

共に、CCK-Bの関与する病態の治療・改善における有効性が期待される。また、ガストリン受容体拮抗物質には、抗胃潰瘍作用が期待される。

そのような観点から、天然物から高いCCK-A受容体拮抗作用を有する物質アスペルリシンが単離された[Merck社]。CCK-B受容体拮抗物質としては、CCK-A阻害剤アスペルリシンとベンゾジアゼピン化合物との構造比較によって開発された、CCK-AおよびCCK-B受容体に強い作用と選択性を有する阻害剤が報告されている[シルバーマン(M. A. Silverman)、グリーンバーグ(R. E. Greenberg)およびバンク(S. Bank)、Am. J. Gastroenterology、(1987)、82、703、並びにフライディング(R. M. Friedinger)、Medicinal Research Reviews、(1989)、9、271参照]。また、ガストリン拮抗剤として、抗胃潰瘍剤のプログルミド[抗胃潰瘍剤、Rotta社(特開昭62-501705号公報)]やロルグルミドがある。その他様々な化合物が提供されている(特開昭63-27468、特

リトル(K. E. Rittle)、ウィットラー(W. L. Whitler)、ベーバー(D. F. Veber)、アンダーソン(P. S. Anderson)、およびフライディングガード(R. M. Freidinger)、*J. Med. Chem.*、(1989)、32、13参照]。

今日では、ガストリンおよびCCKと、それらの受容体との相互作用に関する研究の結果、様々な生理学的作用が明らかにされている。それらの事実から、CCK-受容体およびガストリン受容体に対する拮抗剤は、CCKおよびガストリンに関連した異常または疾患の治療または予防に有効であると予測されている。

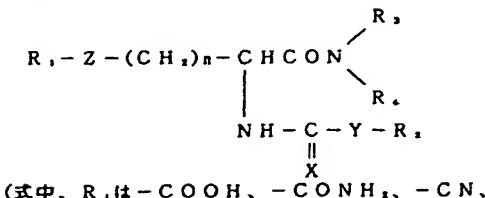
例えば、CCK-A受容体拮抗物質には、食欲改善効果、膵液分泌抑制による膵炎治療と膵臓がん(Carcinoma)抑制、胆のう収縮抑制による胆のう炎、胆石発作症状の改善、あるいは感応性腸症候群(Irritable bowel syndrome)およびオピエート拮抗作用等が期待される。CCK-B受容体阻害剤は、CCK-B受容体の中核あるいは末梢(特に胃)における役割り等の解明に有用であると

開昭63-201156号公報等)。

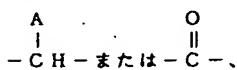
上記のごとく、臨床適用を目的として多くのCCK-A、CCK-Bおよびガストリン受容体抗体が提供されているが、さらに有効な物質が得られれば、各種疾患の予防のみならず新たな用途の開発研究および治療に大いに役立つと考えられる。そのためには、より高い阻害活性と選択性、および経口吸収性、代謝的安定性等の(哺乳動物特に人間に対する)医薬として優れた性質を有する化合物を合成し、薬理学的に有用な物質の探索が望まれる。

[課題を解決するための手段]

本発明者らはこれらの条件を満たす新規な化合物を合成することを目的として研究を重ねた結果、一般式（1）：



テトラゾリルまたは置換基を有していてもよいアリール、R₁は置換基を有していてもよいアリールまたは異項環基、R₂およびR₃は独立して水素、低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリール、nは0ないし2、Xは酸素または硫黄、Yは単結合または-NH-、Zは



Aは水素、ハロゲンまたは水酸基を表す。ただし、Aが水素のとき、R₁はアリールであるか、または、R₁がテトラゾリルであり、R₂はアリールであることを条件とする。)

で示される化合物が、上記の諸条件を満たし得ることを見いだし、本発明を完成するに至った。これらの化合物はCCKまたはガストリンの関与する病態、例えば、消化管、中枢神経および食欲制御系の疾患の予防および治療に有用であり、さらにはCCKあるいはガストリンによって助長されるある種の腫瘍の治療にも有用と予測される[ピューチャンブル(R.O. Beauchamp, et al.), Ann.

換基は1またはそれ以上であってよい。

「異項環基」は、少なくとも1個以上の空素原子を含有するC₁~C₄の異項環基を意味し、インドリル、インダゾリル、キノリル、キノリニル等を挙げることができるが、インドリルおよびキノリルが好ましい。

本発明の化合物群のうち、R₁が-COOHまたはテトラゾリル、R₂がインドリルまたはキノリル、R₃およびR₄がそれぞれ独立して、低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニル、Zがハローメチレンである化合物あるいはR₁が置換基を有していてもよいフェニル、R₂がインドリル、キノリルまたは置換基を有していてもよいフェニル、R₃およびR₄がそれぞれ独立して、低級アルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルである化合物が好ましい。とりわけ、R₁が-COOHまたはテトラゾリル、R₂がインドリル、キノリル、R₃およびR₄がそれぞれ独立して、メチル、ベンチルまたは2位に置換基を有していてもよいフェニル、Zがハローメチレンである化

Surg., (1985), 202, 30]。

以下に、本発明の目的に従い、明細書中で用いた語句を定義する。

「低級アルキル」とは炭素数1~8個の直鎖状または分枝鎖状アルキル基を意味し、そのようなアルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、第3級ベンチル、ヘキシル、メチルベンチル、ジメチルブチル、ヘブチル、メチルヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメチルベンチル、オクチルなどを列挙できる。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アンスリルなどを意味する。

「置換基を有していてもよいアリール」における置換基としては、低級アルキル基、フッ素、塩素または臭素等のハロゲン、メトキシ、エトキシ等のアルコキシ、水酸基、トリフルオロメチル等の置換アルキルおよび置換されていてもよいアミノ(ホルミルアミノ等)等を挙げることができ、置

物あるいはR₁が2位に置換基を有していてもよいフェニル、R₂がインドリル、キノリルまたは3位および4位またはそのいずれかに置換基を有していてもよいフェニル、R₃およびR₄がそれぞれ独立して、メチル、ベンチルまたは2位に置換基を有していてもよいフェニルである化合物が好ましい。

本発明の化合物は適当なアミノ酸を出発物質として、以下に示す工程式I~IVのいずれかに従い、またはそれらを組み合わせた方法に従って製造することができる。なお、以下の工程の実施に際し、当該技術分野既知の方法でカルボキシル基およびアミノ基を適宜保護する。そのような保護基は当業者に既知であり、明細書記載の実施例ではカルボキシ保護基としてベンジル基、ベンズヒドリル基、低級アルキル基、1-ブチルジメチルシリル基およびp-ニトロフェニル基を使用した。また、アミノ基保護基としてカルバメート型保護基、主として1-ブトキシカルボニル基(式中、Bocと表示)、未置換もしくは置換ベンジルオキシ

カルボニル基、あるいはトリチル基等をラセミ化を抑制する目的で使用したが、いずれも制限的なものではない。アミノおよびカルボキシ保護基の組合せは、後に、還元もしくは酸処理によってそれぞれ選択的に脱保護できるものであれば、上記以外のものであってよい。

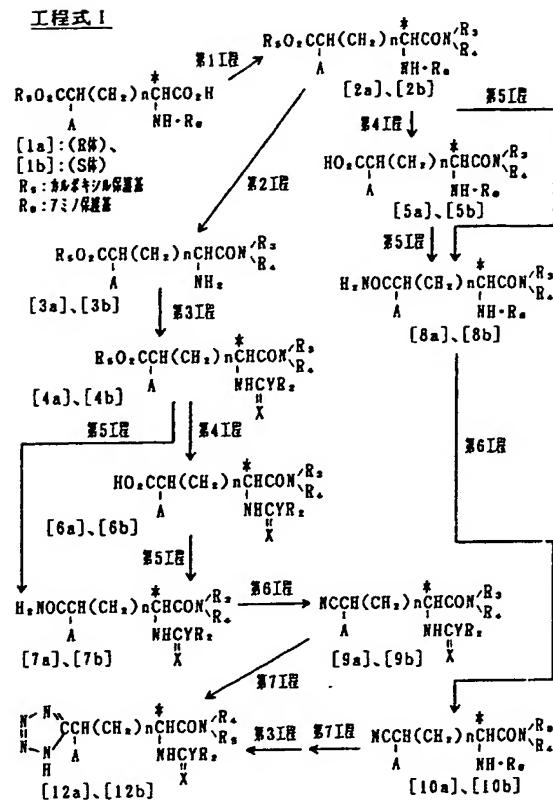
好ましくは、カルボキシル基保護基としてベンジルもしくはベンズヒドリル基、アミノ保護基として3級ブトキシカルボニル基(*t*-Boc基)を用する。

R₁がテトラゾリルである式(I)の化合物は、アスパラギン酸またはグルタミン酸(あるいはアスパラギンまたはグルタミン)を出発物質として工程式Iまたは工程式IIのいずれかに従って合成される。工程式Iは、1,3-環化付加によるテトラゾール合成工程を最終工程とした点に特徴を有し、工程式IIは、この工程をC₁-位アミノ基の化学修飾以前、即ち中間工程に置く点に特徴を有する。

第一工程

本工程に先立ち、市販品として入手可能なω-
2-アミノアルキルジカルボン酸のうち式(1)に
おけるnが0ないし3であるアスパラギン酸、グ
ルタミン酸、2-アミノアジビン酸、2-アミノ
ビメリン酸の各光学活性体(R体およびS体)また
はそれらの混合物を出発原料とし、ペプチド化学
の常法に従い、カルボキシル保護基およびアミノ
保護基で保護した後、原料化合物[1a]、[1b]に
変える。

第1工程は、ジ置換アミン化合物との縮合である。低反応性の場合を除き、縮合は、定法に従い [ボダンズキー(M. Bodanszky)およびボダンズキー(A. Bodanszky), "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Tokyo, 1984; 東屋信夫, 加藤哲夫, 大野素徳, 青柳東彦, "ペプチド合成", 丸善, 東京, 1985]、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、水溶性カルボジイミド(WSCD: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド)等



のカップリング試薬を使用し、補助剤として 1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOB Tと略称)を適宜用いて行う。ジフェニルアミン等、カップリングが遅い場合あるいは大量合成等の場合には、より安価な手法、例えば混合酸無水物法(塩化ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸、オキシ塩化リン、塩化ジフェニルリン酸等)あるいは酸クロリド法を用いる。溶媒は、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシドもしくはこれらの混合溶媒とする。反応副成物は、酸、塩基両水溶液による洗浄、あるいはシリカゲルカラムクロマトにより容易に除去される。

第2工程

本工程は、アミノ基の脱保護である。Boc基あるいはトリチル基は、酸処理で容易に除去される。使用し得る酸は、塩酸(ガスもしくは酢酸エチル溶液)、臭化水素酸、フッ化水素酸等の鉱酸類、塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ、

三臭化ホウ素等のルイス酸、あるいはギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、スルホン酸類の有機酸である。必要に応じて、カチオン捕捉剤としてアニソール、チオアニソールを用いる。反応を円滑に行うために溶媒を用いてもよい。溶媒としては、酢酸エチル、ハロゲン化炭化水素溶媒(塩化メチレン、クロロホルム等)、ニトロメタン、アセトニトリル、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等)を用いる。また、ベンジルオキシカルボニル基等の脱保護は、酸性条件(上記)でも可能であるが、接触還元、主としてPd-Cを触媒として実施することが好ましい。本反応では通常の溶媒、例えば、アルコール類(メタノール、エタノール等)、酢酸エチル、エーテル系溶媒(エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等)、水およびこれらの混合物、酸触媒として酢酸等を用いる。本工程でアミノ化合物は、使用した酸の塩、あるいは遊離体として得られる。生成物は、そのまま次工程に使用できるが、

メートと反応させることにより容易に得られる。必要ならば、溶媒としてハロゲン化炭化水素系溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等)、エーテル系溶媒(エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール等)、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等)、その他、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、ニトロメタン、アセトニトリル等を用いる。反応は、中性もしくは弱塩基性下(例えば、トリエチルアミン存在下等)、室温もしくは冷却~加熱(0~150°C)下で行う。生成物の精製は、酸あるいは塩基による洗浄、あるいは再結晶によって容易に実施できる。必要な場合には、シリカゲルカラムクロマトを使用する。

第4工程

本工程は、カルボキシ保護基の除去である。低級アルキル基は、塩基性もしくは酸性加水分解によって容易に除去される。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、

必要に応じて酸抽出後、塩基による再沈澱、抽出によって精製してもよい。

第3工程

本工程は、置換アミノ誘導体の合成である。N-アシル誘導体は、酸塩化物あるいは酸無水物を塩基存在下直接反応させるか、あるいは、工程1で示されるカルボン酸とのカップリング反応により容易に得られる。反応を円滑に行うためには、溶媒を用いてもよい。溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒(塩化メチレン、クロロホルム等)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等)、あるいは、アセトニトリル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド等を用い得る。また、ウレア、チオウレア型化合物は、公知の方法[マーチ(J. March), "Advanced Organic Chemistry", 第3版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1985, p802]によりN-置換イソシアナート、N-置換イソチオシアナートあるいはカルバ

メートと反応させることにより容易に得られる。また、酸としては鉛酸(塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸)等、あるいはトリフルオロ酢酸、スルホン酸等が用いられる。通常、主として水-アルコール系溶媒を用い、0~100°Cの温度で実施する。しかし、これらの条件下では2位-N-置換基の切断、あるいは分子内環化反応等の副反応が起こり得るので、そのような副反応の併発しない還元的脱保護が最適である。ベンジル基等の脱保護は、R₃基の脱保護と同様、もしくは、より緩和な条件下で実施される。触媒としては、主にPd-Cを用い、第2工程と同様の溶媒中で行う。

第5工程

本工程は、カルボン酸もしくは、そのエステル誘導体からアミドを得る工程である。本工程のエステル([4a]、[4b]、[2a]、[2b])から直接1工程で目的とするアミド([7a]、[7b]、[8a]、[8b])に導くことは、通常困難であることから、主としてカルボン酸[5a]、[5b]を経由する間接法を用いる[ベックウイズ(A. L. J. Beckwith), "The Chemistry of Amides", Zabicky編, In

terscience発行, New York, 1970, pp96-105]。

間接法では、第4工程で得られたカルボン酸化合物を、混合酸無水物、活性化エステル(p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、コハク酸エステル等)、あるいは酸ハロゲン化物に変換、活性化した後、アンモニアとカップリングさせ、N-未置換アミド体を得る。反応は、好ましくは有機溶媒、例えばエーテル系溶媒(エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等)、塩化メチレン、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド)中、-40°C~室温下で行う。後処理等は、第1工程と同様に行う。

一方、エステルから直接アミドに変換する方法ではジメチルアルミニウムアミドを用いる[(パシャ(A. Basha), リプトン(M. Lipton)およびウェインレブ(S. M. Weinreb), *Tetrahedron Lett.*, 1977, 4171]。

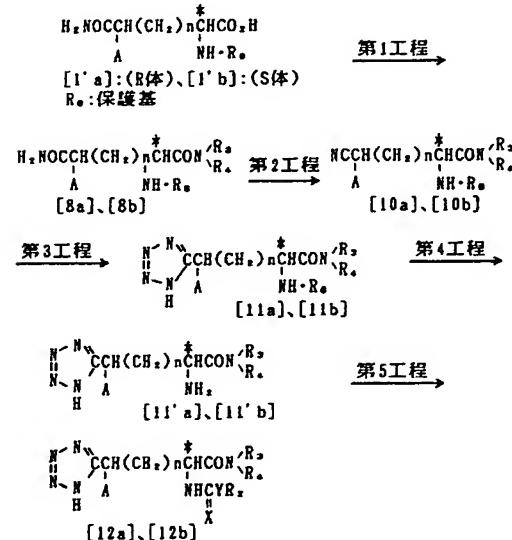
第6工程

本工程は、ニトリルとアジド試薬との1,3-環化付加反応によるテトラゾール化合物の合成である。アジド試薬としては、公知のトリ-*n*-ブチルアジド錠、トリメチルシリルアジド、ナトリウムアジド等を用い得る。反応は、通常加熱条件下(25°C~150°C)で行う。反応を容易にするために溶媒を用いてもよい。使用し得る溶媒は、エーテル系溶媒(ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、アミド系溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(四塩化炭素、クロルベンゼン等)の他、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ニトロメタン等である。得られた環化付加生成物を希塩酸、希硫酸等で酸処理することにより、トリ-*n*-ブチル錠あるいはトリメチルシリル残基を脱離除去して目的のテトラゾール誘導体に変換し得る。生成物は、アルカリ抽出後、酸による再沈澱抽出の後、得られた結晶化化合物を再結晶して精製する。油状物質は、逆相またはシリカゲルカラムクロマトにより精製する。

本工程は、アミドの脱水によるニトリルの合成である。反応は、公知の脱水剤である五酸化リン、オキシ塩化リン、5-塩化リン、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、四塩化チタン、トリフルオロ酢酸-ビリジン、シアヌル酸、塩化チオニル等、さらには、N-未置換アミドに高選択性なBurgess塩を使用する方法[クラレモン(D. A. Clemon)、およびフィリップス(B. T. Phillips), *Tetrahedron Lett.*, (1988), 29, 2155]で容易に達成される[マーチ(J. March), "Advanced Organic Chemistry", 第3版, John Wiley & Sons, 1985, pp932~933]。溶媒としては、ハロゲン化炭化水素系溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素)、エーテル系溶媒(エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等)が簡便に使用される。反応温度は、用いた試薬、溶媒によって変化するが、冷却もしくは室温~加熱下で行われる(-30°C~60°C)。

第7工程

工程式Ⅱ



本工程式の出発物質は、市販のグルタミン、アスパラギン等のアミノ酸、あるいは、工程式Ⅰから導かれたN-保護アミノ酸誘導体([8a], [8b])である。本工程の特徴は、N-保護基を使用

してテトラゾールに変換した後、2位N-の脱保護を行い、次いで、再度化学修飾を行う点にある。本工程式における各工程は、工程式I中の対応する工程と同一手法で行うことができるので概略のみを記載する。

第1工程

工程式Iの第1工程と同一手法を使用する。ただし、本工程のカップリング反応では、分子内アミド基と α -カルボキシル基との分子内環化反応による環状イミド化合物の副成を抑制するため、アミン過剰かつ高濃度(低溶媒量)にて反応を行う。

第2工程：工程式Iの第6工程と同一手法を使用する。

第3工程：工程式Iの第7工程と同一手法を使用する。

第4工程：工程式Iの第2工程と同一手法を使用する。

第5工程：工程式Iの第3工程と同一手法を使用する

ただし、本工程では、テトラゾール基の酸性を

工程式Iの第1工程と同一手法を使用する。保護基としてはレブトキシカルボニル(Boc)基が好ましい。

第2工程

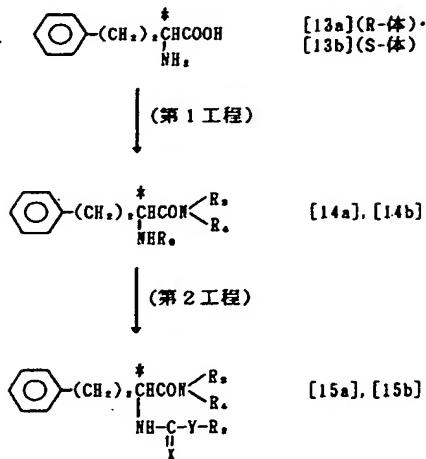
脱保護の後、ウレタン及びアミド化合物を得る。

工程式Iの第2および第3工程と同一手法を使用する。

(以下余白)

考慮してトリエチルアミン等の塩基使用量を1当量多く使用する。

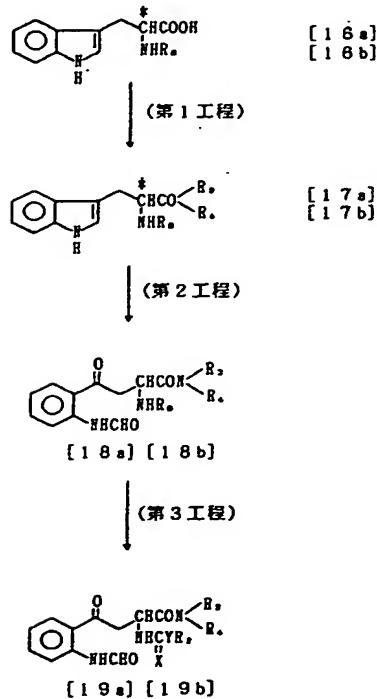
工程式III

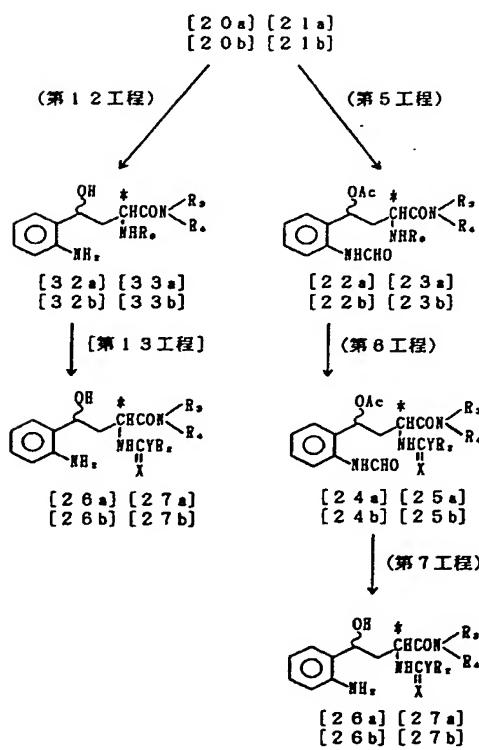
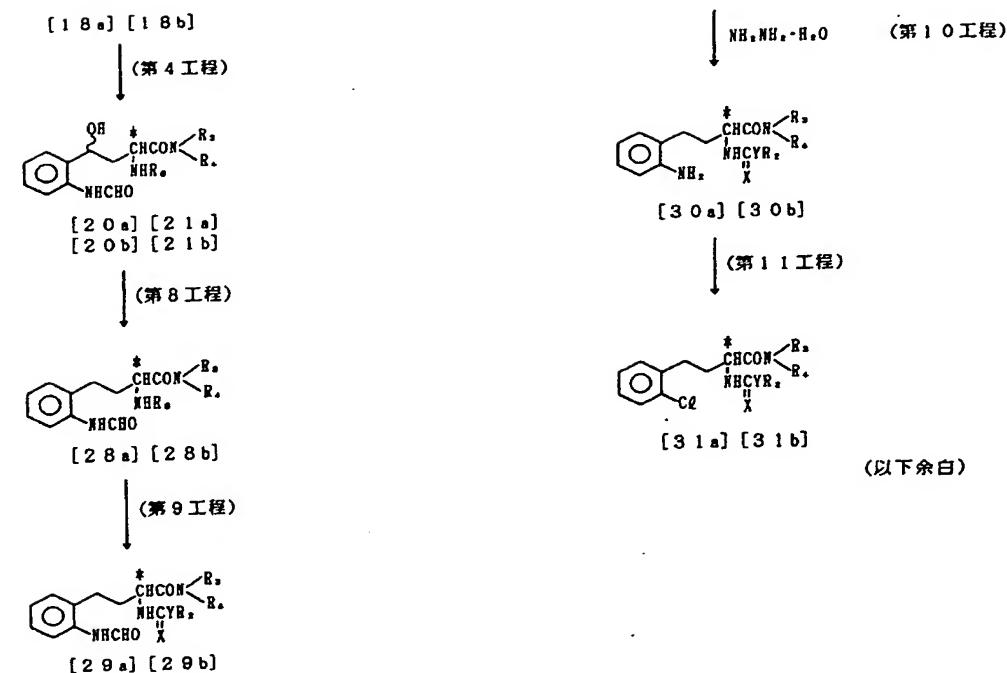


本工程式はホモフェニルアラニンを出発物質とし、R₁がアリールである化合物(I)を合成する工程に関する。

第1工程

工程式IV





本工程式は、インドール環を有するアミノ酸、トリプトファンを出発物質として、R₁がアリールである光学活性な化合物を合成する工程に関する。

第1工程

トリプトファンをアミドに変換する。工程式Ⅰの第1工程の後半部と同一手法を使用する。

第2工程

インドール環の開環反応である。二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウム、三酸化クロム、過酸化水素、過酸などを用いて酸化的に開環する。好ましくは、中性条件下に低温でオゾニドを生成する。オゾニドは水素化ホウ素ナトリウム、亜鉛末、トリフェニルホスフィンなどによる還元的な方法、過酸化水素などによる酸化的な方法などにより分解できる。好ましくは、ジスルフィドを用いて還元的に開裂する[F. Sakiyama et al., Chemistry Letter, 893, (1978).]。

第3工程

アミノ保護基の脱保護ならびにアシル基の導入。工程式1の第2および第3工程と同一手法を使用する。ただしトリフルオロ酢酸処理後、アミンのトリフルオロ酢酸塩として単離し、イソシアナート又は酸クロリドの存在下に遊離アミンとして反応させる。

第4工程

ケトンの還元により配位の異なる2異性体を得る工程である。接触還元、金属水素化物、Meerwein-Ponndorf-Verley法など公知の方法が用いられる。しかしアミド結合が、還元されない方法が最適であり、水素化ホウ素ナトリウム還元が好ましい。

第5工程

アセチル化工程。当該技術分野既知の方法による。

第6工程

第3工程と同一手法を使用する。

第7工程

選択的加水分解工程である。不齊炭素上でのラ

工程と同一手法を使用する。

第13工程

第3工程と同一手法を使用する。

本発明化合物は上記の各工程式に従って製造することが好都合であるが、これらに限定されるものでなく当業者既知の任意の方法で製造される式(1)の化合物を包含するものである。

[作用]

本発明のジペプチド類のインピトロ生物活性は、後述の実験例に示したように、肺臓あるいは大脳皮質のコレシストキニン(CCK)受容体への[ブロビオニル-³H]・コレシストキニン・オクタペプチド([³H]-CCK-8)結合を50%阻害する濃度(I_{C₅₀})から知ることができる(サイトウら、ジャーナル・オブ・ニューロ・ケミストリー、37巻、483-490頁等)。摘出したマウスの大脳および肺臓を用いた実験で、本発明化合物には、表に示すように、対照化合物(CR1409)に比較して高い活性を示すものまたはCCK-A受容体またはCCK-B受容体をより選択的

セミ化を防ぎ、アミド基が加水分解されない弱塩基性や弱酸性条件が好ましい。

第8工程

ベンジル位(A)の水酸基の除去反応である。水素化分解やハロゲン化物を経由する還元的方法が公知である。Pd-C等を用いる接触還元が好ましい。

第9工程

第3工程と同一手法を使用する。

第10工程

アミノ基の脱保護である。ホルミル基は酸やアルカリ加水分解で脱保護できる。さらにバラジウム炭素などを用いる接触還元、過酸化水素などを用いる酸化反応なども用いられる。ヒドラジンヒドロアートによるアシル交換反応が好ましい。

第11工程

アミノ基をハロゲンに変える工程である。公知のSandmeyer反応で行われる。

第12工程

脱ホルミル化し、アミン化合物を得る。第10

に阻害するものを含む。

従って、本発明化合物は、上記の様々な疾患または異常の治療および予防効果、即ち食欲改善、肺液分泌抑制による肺炎治療と肺臓がん抑制、胆のう収縮抑制による胆のう炎、胆石発作症状の改善または感応性腸症候群の治療、オビエート拮抗作用、ガストリン拮抗作用による抗胃潰瘍効果が期待される。また、CCK-B受容体の中核あるいは末梢(特に胃)における役割り等の解明にも貢献し得る。

本発明化合物を治療目的として使用するためには、当該技術分野既知の薬学上許容される賦形剤と本発明化合物の有効量とを、投与方法に適した剤形に製剤化する。投与は経口、鼻内、静脈内または皮下的に行うことができる。

投与量は、目標とする治療効果、投与方法、年齢、体重等によって変わるので、一概には規定できないが、通常、一日投与量は成人1人あたり約0.1mgないし約3000mg、好ましくは1mgないし1000mgの範囲であり、これを1~5回に

分割して投与すれば良い。

以下に実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明する。

製造例 1

工程式(I)の工程1に従って化合物[2a]および[2b]を製造する。

1) (R)-N-Boc-アスパラギン酸- α -ベンジルエステル([1a]-0.5g、15.5mmol)、ジ- α -アミルアミン(2.68g、17mmol)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)(2.089g、15.5mmol)を容量300mLナス型フラスコ中で塩化メチレン(150mL)に溶かし、これに空素気流中、氷冷攪拌下、塩化メチレン(50mL)中ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC)(3.51g、17mmol)溶液を速やかに滴下する。約数時間氷冷下に反応させた後、室温で一夜攪拌し放置する。反応終了後、減圧下に溶媒を留去した後、酢酸エチル(100mL)を加えて不溶の副生成物(ジシクロヘキシカルボン酸等)を濾別除去する。酢酸エチル抽出液を冷重炭酸ソーダ水溶液、冷希

チルアニリン(3.38g、31.5mmol)、HOBt(2.84g、21.0mmol)およびDCC(5.20g、25.2mmol)を混合溶媒中[クロロホルム(120mL)-ジメチルホルムアミド(80mL)]で上記1)と同様に反応させて処理し、目的生成物(R)-N-メチル-N-フェニル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-(N-Boc-アミノ)-ブタン酸アミド([2a]-i)(8.33g、収率92.9%)を得た。物理恒数等を表1に示す。

4) (S)-N-Boc-グルタミン酸- α -ベンジルエステルを3)と同様に反応させて処理し、(S)-N-メチル-N-フェニル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-(N-Boc-アミノ)-ブタン酸アミド([2b]-ii)を収率97.4%で得た。物理恒数を表1に示す。

5) (R)-N-Boc-グルタミン酸- α -ベンジルエステル(1.61g、5mmol)、4-ヒドロキシフェニルアミン(1.02g、5.5mmol)、HOBt(0.68g、5mmol)およびDCC(1.14g、5.5mmol)を1)と同様に3日間反応させて

塩酸、冷水、飽和食塩水にて、それぞれ2回洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣に再びアセトニトリル(50mL)を加えた後、再度不溶のウレア誘導体を濾別除去し、溶媒を減圧留去して、油状粗成物を得る。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー[メルク社、ローバーカラム型式C、展開溶媒:シクロヘキサン-酢酸エチル(3:1)]にて精製し、目的物、(R)-N,N-ジ- α -アミル-2-(N-Boc-アミノ)-3-ベンジルオキシカルボニル-ブタン酸アミド([2a]-0、既知合物)7.0g(収率97.8%)を得た。

2) 上記1)と同様にして(S)-N-Boc-アスパラギン酸- α -ベンジルエステル[2b]-0を反応させ、同一収率で目的生成物(S)-N,N-ジ- α -アミル-2-(N-Boc-アミノ)-3-ベンジルオキシカルボニル-ブタン酸アミドを得た[2b]-0。

3) (R)-N-Boc-グルタミン酸- α -ベンジルエステル(7.09g、21.0mmol)、N-メ

処理し、目的生成物(R)-N-(p-ヒドロキシフェニル)-N-フェニル-4-ベンジルオキシカルボニル-2-(Boc-アミノ)-ブタン酸アミド([2a]-iii)(1.51g、59.8%)を得た。物理恒数を表1に示す。

同様にして対応する化合物から[2]-iv、[2a]-v、[2a]-viを合成した。その物理恒数を表1に示す。

(以下余白)

表 1

化合物 No.	構造			¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)		mp(°C) [α] _D (CHCl ₃)	元素分析値
	(R, S) A, (n)	R ₁	R ₂	-N(R ₁)R ₂			
2a-i (B) B (1)	Bz ₂	Boc	-N(C ₆ H ₅)CH ₃	1.41(s, 9H), 1.61~1.83(m, 2H), 2.11~2.39 (m, 2H), 3.27(s, 3H), 4.38(m, 1H), 5.05(s, 2H), 5.31(m, 1H), 7.25~7.50(m, 5H)	油 [α] _D ²⁵ -58.0±0.9 (c, 1.072)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ 計算値: C, 67.58; H, 7.09; N, 6.57 実測値: C, 67.27; H, 7.19; N, 6.56	
2b-ii (S) B (1)	Bz ₂	Boc	-N(C ₆ H ₅)CH ₃	1.41(s, 9H), 1.61~1.93(m, 2H), 2.11~2.39 (m, 2H), 3.27(s, 3H), 4.38(m, 1H), 5.05(s, 2H), 5.31(m, 1H), 7.25~7.50(m, 5H)	油 [α] _D ²⁵ +58.0±0.9 (c, 1.076)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ 計算値: C, 67.58; H, 7.09; N, 6.57 実測値: C, 67.29; H, 7.15; N, 6.59	
2a-iii (B) B (1)	Bz ₂	Boc	-N(C ₆ H ₅) (P)-C ₆ H ₅ (OH)	1.46(s, 8H), 1.50~1.70(br. s, 1H), 2.05~ 2.65(m, 4H), 4.55(m, 1H), 5.14(s, 2H), 5.10~5.25(m, 1H), 6.75~7.40(m, 14H)	mp. 69~72 [α] _D ²⁴ 5.4~4.6±0.5 (c, 1.002)	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 69.03; H, 6.29; N, 5.55 実測値: C, 69.15; H, 6.22; N, 5.53	
2-iv (R, S) (1)	F	Bz ₂	Boc	-N(C ₆ H ₅) (C ₆ H ₅) ₂	0.85~0.95(m, 8H), 1.20~1.65(m, 12H), 1.424, 1.431(two s, 8H), 1.95~2.50(m, 2H), 3.05~3.60(m, 4H), 4.75~4.90(m, 1H), 4.95~5.40(m, 1H), 5.216, 5.224(two s, 2H), 7.269(m, 5H)	油 F, 3.84 実測値: C, 65.28; H, 8.59; N, 5.53; F, 3.62	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ F 計算値: C, 65.56; H, 8.76; N, 5.66; F, 3.84 実測値: C, 65.28; H, 8.59; N, 5.53; F, 3.62
2a-v (B) B (0)	CO ₂ Me	Boc	-N(C ₆ H ₅) (C ₆ H ₅) ₂	0.85~0.94(m, 6H), 1.20~1.66(m, 12H), 1.43(s, 9H), 2.59(dd, 1H, J=16Hz, 6Hz), 2.77(dd, 1H, J=16Hz, 6Hz), 3.09~3.51(m, 4H), 3.68(s, 2H), 4.94(m, 1H), 5.32(m, 1H)	油	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ 計算値: C, 60.93; H, 10.22; N, 7.48 実測値: C, 61.13; H, 10.34; N, 7.21	
2a-vi (R) B (1)	CO ₂ Me	Boc	-N(C ₆ H ₅) (CH ₃) ₂	1.41(s, 9H), 1.62~1.88(m, 2H), 2.06~ 2.35(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.59(s, 3H), 4.38(m, 1H), 5.28(m, 1H), 7.23~7.51(m, 5H)	油 [α] _D ²² 5.81.5±1.2 (c, 1.060)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ 計算値: C, 61.70; H, 7.48; N, 8.00 実測値: C, 61.41; H, 7.43; N, 8.03	

製造例 2

工程式Ⅱの第1工程に従って[8a]および[8b]を製造する。

1) (R)-N-Boc-グルタミン(5.12g、20.8mmol)、ジ-n-アミルアミン(3.27g、20.8mmol)、HOBT(2.81g、20.8mmol)およびDCC(5.15g、25mmol)を上記製造例1、1)と同様に反応させて処理し、目的生成物(R)-N,N-ジ(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-カルバモイル-ブタン酸アミド([8a]-i)(5.39g、67.3%)を得た。物理恒数を表2に示す。

2) 上記1)と同様に(S)-N-Boc-グルタミン(5.00g, 20.3mmol)、ジ- α -アミルアミン(3.36g, 21.3mmol)、HOBT(2.75g, 20.3mmol)およびDCC(4.61g, 22.3mmol)を反応させて、(S)-N,N-ジ-(α -アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-カルバモイル-1-ブタン酸アミド([8b]-ii)(5.53g, 70.6%)を得た。物理恒数を表2に示す。

3) (R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-カルボキシプロパン酸アミド(2.60g, 7mmol)をトリエチルアミン(0.974mL, 7.37mmol)と共にテトラヒドロフラン(2.5mL)に溶かす。この溶液に、温度-20℃~-10℃で塩化炭酸イソブチル(0.956mL, 7.37mmol)を加え、同一温度を保ったままで約1時間反応させる。次いで、アンモニアガスを吹込みつつ徐々に温度を0℃に上げた後、飽和アンモニア水を加えてさらに温度を室温まで上昇させ、約2時間反応させる。減圧濃縮してアンモニアを留去した後、氷中に投入し、酢酸エチルで抽出する。有機層をそれぞれ冷希塩酸ソーダ水溶液および冷希塩酸で洗浄し、さらに冷水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、滤別し、溶媒を減圧留去して固体残渣を得る。これをヘキサン-エーテル-アセトン混合溶媒から再結晶して目的物(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-カルバモイル-プロパン酸アミド([B]a)-v)(2.25g, 86.4%

%)を得た。物理恒数を表2に示す。

4) 上記3)と同様にして(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-カルバキシ-プロパン酸アミド[2b]-viを出発物質として(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-カルバモイル-プロパン酸アミド([8b]-vi)(2.53g, 84.9%)を得た。物理恒数を表2に示す。

5) (S)-N-Boc-ホモグルタミン(1.30g, 5mmol)、ジ-n-アシルアミン(865mg, 5.5mmol)、DCC(1.13g, 5.5mmol)、HOBT(675mg, 5mmol)を塩化メチレン(62.5mL)ジメチルホルムアミド(12.5mL)中実験例1と同様に反応、処理して、(S)-N,N-ジ-(n-アシル)-2-(Boc-アミノ)-4-カルバモイル-ペンタン酸アミド([8b]-vii)(1.922g, 96%)を得た。

同様にして得られた化合物[8a]-iiiおよび[8a]-ivの物理恒数を表2に示す。

表2

化合物 No.	構造			¹ H-NMR δ(200MHz, CDCl ₃)	mp(℃) [α] _D ²⁵ , (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R,S) A, (n)	R ₁	R ₂				
8a-i	(R) H (1)	CONH ₂	Boc		0.85~0.95(m, 6H), 1.19~2.11(m, 14H), 2.25~2.38(m, 2H), 1.44(s, 9H), 2.80~3.65 (m, 4H), 4.57(m, 1H), 5.65(m, 2H), 6.7(m, 1H)	mp. 69~71 [α] _D ²⁴ -4.6±0.4 (c, 1.007) [α] ₃₆₅ -12.8±0.5	C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 計算値: C, 62.30; H, 10.20; N, 10.90 実測値: C, 62.15; H, 10.23; N, 11.02
8b-ii	(S) B (1)	CONH ₂	Boc		0.85~0.95(m, 6H), 1.19~2.11(m, 14H), 2.25~2.38(m, 2H), 1.44(s, 9H), 2.80~3.65 (m, 4H), 4.57(m, 1H), 5.65(m, 2H), 6.7(m, 1H)	mp. 69~70 [α] _D ²⁴ -5.5±0.5 (c, 1.006) [α] ₃₆₅ -14.5±0.5	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ 計算値: C, 62.30; H, 10.20; N, 10.90 実測値: C, 62.02; H, 10.18; N, 11.01
8a-iii	(R) H (1)	CONH ₂	Boc		1.41(s, 9H), 1.63~2.15(m, 4H), 3.28(s, 3H), 4.37(m, 1H), 5.03(m, 1H), 5.49(m, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.21~7.54(m, 5H)	油 (吸湿性) [α] _D ²⁴ -75.4±1.1 (c, 1.012)	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ ·1/5H ₂ O 計算値: C, 59.28; H, 7.61; N, 12.20 実測値: C, 59.53; H, 7.63; N, 12.29
8a-iv	(S) B (1)	CONH ₂	Boc		1.41(s, 9H), 1.63~2.15(m, 4H), 3.28(s, 3H), 4.37(m, 1H), 5.03(m, 1H), 5.49(m, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.21~7.54(m, 5H)	油 (吸湿性) [α] _D ²⁴ -74.1±1.0 (c, 1.025)	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ ·1/5H ₂ O 計算値: C, 59.28; H, 7.61; N, 12.20 実測値: C, 59.25; H, 7.98; N, 11.98
8a-v	(R) B (O)	CONH ₂	Boc		0.85~0.94(m, 6H), 1.20~1.82(m, 12H), 1.44 (s, 9H), 2.58~2.64(m, 2H), 3.08~3.54(m, 4H), 4.90(m, 1H), 5.48(m, 1H), 5.65(m, 1H), 6.62(m, 1H)	mp. 98~100 [α] _D ²⁵ -21.8±0.6 (c, 1.011)	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ 計算値: C, 61.42; H, 10.04; N, 11.31 実測値: C, 61.30; H, 9.59; N, 11.20
8b-vi	(S) B (O)	CONH ₂	Boc		0.85~0.94(m, 6H), 1.20~1.82(m, 12H), 1.44 (s, 9H), 2.58~2.64(m, 2H), 3.08~3.54(m, 4H), 4.90(m, 1H), 5.48(m, 1H), 5.65(m, 1H), 6.62(m, 1H)	mp. 97~99 [α] _D ²⁴ -23.5±0.6 (c, 1.002)	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ 計算値: C, 61.42; H, 10.04; N, 11.31 実測値: C, 61.31; H, 9.78; N, 11.16
8b-vii	(S) B (2)	CONH ₂	Boc		0.86~0.95(m, 6H), 1.20~1.85(m, 16H), 1.43 (s, 9H), 2.10~2.45(m, 2H), 3.05~3.55 (m, 4H), 4.56(m, 1H), 5.30~5.50(m, 2H), 5.87(m, 1H)	mp. 82~83 [α] _D ²⁴ -2.9±0.4 (c, 1.019)	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ 計算値: C, 61.13; H, 10.24; N, 10.52 実測値: C, 61.11; H, 10.21; N, 10.46

製造例 3

[3]-i から [3-a]-vi の物理恒数を表 3 に示す。

工程式 I の第 2 工程に従って化合物 [3-a] および [3-b] を製造する。

(以下余白)

製造例 1 で調製した化合物 ([2-a]-iii (2.52 g) を酢酸エチル (25 mL, 19/10 mL 比) に溶かし、氷冷下、4 N-塩酸酢酸エチル溶液を酢酸エチルと等量加えて、2 N-塩酸酢酸エチルとする。反応混合物を室温に徐々に戻して約 2 時間反応させて脱保護する。次いで、溶媒を減圧留去し、さらに酢酸エチルを 2 度加えて留去し HCl ガスを完全に除去する。得られた粗生成物にエーテル、もしくはヘキサン-エーテル混合溶媒を加えて固化させて滤別し、さらに、結晶を同溶媒で洗浄後、(R)-N-(p-ヒドロキシフェニル)-N-フェニル-2-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニルブタン酸アミド ([3-a]-ii) の粗結晶 (2.1 g) を得る。

上記の方法または工程式 I の第 2 工程の方法に従い、化合物 [2-a] または [2-b] を出発物質として化合物 [3-a] または [3-b] を製造した。それらの内、

表 3

化合物 No.	構造			¹ H-NMR δ (200MHz, CD ₃ OD)	mp(℃), [α] _D (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R, S) A. (n)	R ₁	アミン				
3-i	(R, S) F (1)	BzL	BCl 塩		0.75~1.00 (m, 6H), 1.10~1.80 (m, 12H), 2.20~3.75 (m, 6H), 4.66 (m, 1H), 5.26 (dm, 1H, J=42Hz), 5.15, 5.17 (2s, 1H), 7.20~7.45 (m, 5H). (90MHz- ¹ H NMR)	油	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ FC ₆ H ₅ 計算値: C, 61.81; H, 8.42; N, 6.50 F, 4.41; C ₆ H ₅ , 8.22 実測値: C, 61.52; H, 8.48; N, 6.32 F, 4.15; C ₆ H ₅ , 8.01
3a-ii	(R) B (1)	BzL	BCl 塩		2.29~2.50 (m, 2H), 2.70~2.80 (m, 2H), 4.29 (t, 1H, J=6.5Hz), 5.15 (s, 2H), 6.90~7.60 (m, 14H)	mp. >135° [α] _D ^{24.5} -39.3±1.6 (c, 0.509; MeOH)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ Cl ₂ 計算値: C, 65.38; H, 5.72; N, 6.35; C ₆ H ₅ , 8.04 実測値: C, 65.42; H, 5.59; N, 6.21;
3a-iii	(R) B (1)	CO ₂ Me	BCl 塩			mp. >71°(吸湿性) [α] _D ^{23.5} -112.8±1.5 (c, 1.023)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ BCl ₂ -1/4H ₂ O 計算値: C, 52.61; H, 6.75; N, 6.62; C ₆ H ₅ , 12.17 実測値: C, 52.70; H, 6.79; N, 6.81; C ₆ H ₅ , 12.42
3a-vi	(R) B (1)	CO ₂ Me	BCl 塩		0.85~0.95 (m, 6H), 1.18~1.81 (m, 12H), 2.98~3.74 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 9.73 (br. s, 2H)	mp. >56° [α] _D ^{23.5} -2.3±0.4 (c, 1.016) [α] _D ^{23.5} -5.8±0.5	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ BCl ₂ -1/4H ₂ O 計算値: C, 55.03; H, 8.70; N, 8.56; C ₆ H ₅ , 10.83 実測値: C, 55.16; H, 8.51; N, 8.78; C ₆ H ₅ , 10.74

上記の方法は化合物ごとに反応条件を適宜修正すればよい。例えば、脱保護を、酢酸エチル溶液に-25°Cで直接塩酸ガスを導入して飽和した後、0°Cで約2時間反応させて行う。また、反応後、粗生成物が固化しない場合には、塩酸塩を水に溶解させてエーテルで洗浄した後、水層を1N-苛性ソーダでアルカリ性とし(pH 10.0)、塩析酢酸エチル抽出を行って遊離アミノ化合物を得ることができる。

本製造例で得られた生成物[3]は精製することなくそのまま次工程で使用される。

製造例4

1) 製造例3記載の方法に従って合成された(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-4-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-ブタン酸アミド塩酸塩([3]-i)(4.30mg, 1mmol)、トリエチルアミン(3.06μl, 2.2mmol)を塩化メチレン(3.5ml)に溶かし、氷冷下2-インドールカルボン酸クロリド(1.97mg, 1.1mmol)を加えて徐々に室温に戻し、約4時間反応さ

シウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムにかけて、目的とする(R)-4-(メトキシカルボニル)-2-[N-(n-トリルフェニルオカルバモイル)-アミノ]-ブタン酸フェニル・メチルアミド([4a]-iii)(1.58mg, 65.6%)を得た。同様にして[4a]-iv、[4a]-vを得た。これらの物理恒数を表4に示す。

製造例5

工程式1の第4工程に従って、化合物[2]より[5]を製造する。

(R)-N-フェニル-N-メチル-2-(N-Boc-アミノ)-4-ベンジルカルボキシブタンアミド([2a]-i)(4.36g, 10.2mmol)を酢酸エチル6.0mlに溶かした溶液を、予め活性化した10% Pd-C 1gの酢酸エチル8ml溶液に加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌する。触媒のPd-Cをろ去し、酢酸エチルで洗浄、減圧下に溶媒を留去する。油状の(R)-N-フェニル-N-メチル-2-(N-Boc-アミノ)-4-カ

せた後、氷水中に投入する。酢酸エチルで抽出した後、冷希塩酸、次いで冷希重炭酸水溶液で各2回洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。得られた油状残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製[酢酸エチル:トルエン(2:8)]することにより、目的生成物N,N-ジ-(n-アミル)-4-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-2-(N-2-インドールカルボニルアミノ)-ブタン酸アミド([4]-i, 4.75mg, 88.5%)を得た。同様にして[4a]-iiを得た。これらの物理恒数を表4に示す。

2) (R)-N-メチル-N-フェニル-4-メトキシカルボニル-2-アミノ-ブタン酸アミド塩酸塩([3a]-iii)(1.73mg, 0.6mmol)、トリエチルアミン(1.84μl, 1.3mmol)を乾燥塩化メチレンに溶かし、氷冷下n-トリルイソチオシアナート(8.4, 1μl, 0.62mmol)を加え同様に反応させた後、冷希塩酸に投入、塩化メチレンにて抽出する。抽出液を順次、希重炭酸ソーダ水溶液、冷水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネ

ルボキシブタンアミド([5a]-i)(3.43g)を定量的に得た。

同様にして、[5a]-iiを得た。これらの物理恒数を表4に示す。

(以下余白)

表 4

化合物 No.	構 造			¹ H - N M R δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R, S) A, (n)	R ₁	CYR ₂ X	-N ₂ R ₃			
4-a-i	(R, S) F 1	Bz		-N ₂ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.88 (t, 6H, J=6Hz), 1.20~1.70 (m, 12H), 2.15~2.60 (m, 2H), 4.90~5.45 (m, 2H), 5.14, 5.19 (two s, 2H), 6.90~7.70 (m, 11H), 9.30, 9.33 (two s, 1H)	油	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 69.25; H, 7.50; N, 7.82; F, 3.53 実測値: C, 68.97; H, 7.39; N, 7.55; F, 3.19
4-a-ii	(R) H 1	Bz		-N ₂ C ₆ H ₅ (P)-C ₆ H ₅ (OH)	2.20~2.80 (m, 4H), 5.02 (m, 1H), 6.80~7.65 (m, 14H)	mp. 188~191 (dec.)	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ -0.25H ₂ O 計算値: C, 72.38; H, 5.34; N, 7.67 実測値: C, 72.41; H, 5.31; N, 7.51
4-a-iii	(R) H (1)	CO ₂ Me	-CSNH-	-N ₂ C ₆ H ₅ CH ₃	1.56~2.28 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 5.21 (m, 1H), 7.05 ~7.65 (m, 9H), 7.06 (m, 1H), 7.75 (b, s, 1H)	油 (吸湿性) [α] _D ²³ -72.9±1.1 (c, 1.002)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 計算値: C, 63.13; H, 6.31; N, 10.52; S, 8.03 実測値: C, 63.27; H, 6.47; N, 10.49; S, 8.16
4-a-iv	(R) H (O)	CO ₂ Me	-CONH-	-N ₂ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.76~0.95 (m, 6H), 1.04~1.76 (m, 12H), 2.67~2.94 (m, 2H), 3.14~3.52 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.88~ 6.95 (m, 1H), 7.08~7.50 (m, 3H), 8.02 (s, 1H)	mp. 85~86 [α] _D ²³ +25.6±0.7 (c, 1.013)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ 計算値: C, 60.05; H, 7.79; N, 9.55; C2, 8.06 実測値: C, 59.89; H, 7.75; N, 9.58; C2, 7.79
4-a-v	(R) H (O)	CO ₂ Me	-CONH-	-N ₂ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.77~0.94 (m, 6H), 1.06~1.81 (m, 12H), 2.75 (dd, 1H, J=15.4Hz, 5.6Hz), 2.91 (dd, 1H, J=15.4Hz, 7.8Hz), 3.65 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.28 (m, 1H), 6.52~7.22 (m, 5H) 7.88 (s, 1H)	mp. 56~57 [α] _D ²⁴ +30.2±0.7 (c, 1.006)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ 計算値: C, 63.42; H, 8.56; N, 9.65 実測値: C, 63.38; H, 8.53; N, 9.70

表 4 (続)

化合物 No.	構 造			¹ H - N M R δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R, S) A, (n)	R ₁	R ₂	-N ₂ R ₃			
5a-i	(R) H (1)	CO ₂ H	Boc	-N ₂ C ₆ H ₅ CH ₃	1.41 (s, 9H), 1.61~1.93 (m, 2H), 2.09~2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.25~7.52 (m, 5H)	油 [α] _D ²⁴ -72.5±1.1 (c, 1.008)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ 計算値: C, 60.70; H, 7.19; N, 8.23 実測値: C, 60.39; H, 7.50; N, 7.99
5a-ii	(S) H (1)	CO ₂ H	Boc	-N ₂ C ₆ H ₅ CH ₃	1.41 (s, 9H), 1.61~1.93 (m, 2H), 2.09~2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.25~7.52 (m, 5H)	油 [α] _D ²³ +73.9±1.2 (c, 0.791)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ 計算値: C, 60.70; H, 7.19; N, 8.23 実測値: C, 60.39; H, 7.35; N, 8.04

製造例 6

工程式 I の第 6 工程または工程式 II の第 2 工程に従って化合物 [9] または [10] を製造する。

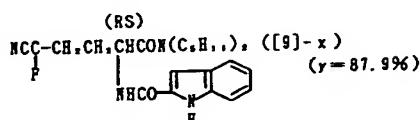
1) 製造例 2 で調製した (R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-カルバモイル-ブタン酸アミド ([8a]-i) (4.09g, 10.6 mmol) を乾燥塩化メチレン (5.5 mL) に溶かし、Burgess 塩 (5.35g, 21.2 mmol) を室温下一度に加えて約 3 時間反応させる。この反応液をそのまま冷水中に投入し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を冷希塩酸、冷希重炭酸ソーダ水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄する。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト [(メルク・ローバーカラム・C型; 酢酸エチル:トルエン (1:5)] で精製し、目的生成物 (R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-シアノ-ブタン酸アミド ([10a]-i) (3.63g, 93.2%) を得た。物理恒数を表 5 に示す。

2) (S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-

3.1%) を得た。物理恒数を表 5 に示す。

5) 製造例 2 の 5) によって得られた (S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-5-カルバモイル-ベンタン酸アミド ([8b]-vii) (4.00g, 1 mmol)、Burgess 塩 (4.80g, 2 mmol) を塩化メチレン (3 mL) に溶かし、同様にして目的物 (S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-5-シアノ-ベンタン酸アミド ([10b]-vii) (3.47g, 91.1%) を得た。

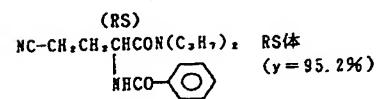
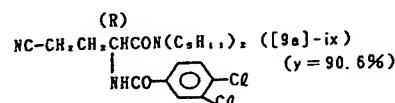
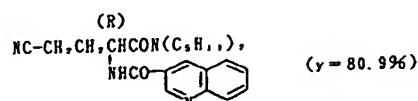
6) 工程式 I または II に従って得られる N-置換誘導体、N,N-ジ-(n-アミル)-2-(置換カルボニルアミノ)-4-カルバモイル-ブタン酸アミド [7] を上記と同様に処理し、対応するニトリル誘導体 [9] を高収率で得た。得られたニトリル体とその収率を以下に示す。



c-アミノ)-4-カルバモイル-ブタン酸アミド ([8b]-ii) (4.27g, 11.08 mmol) を出発物質として用い、上記 1) と同様にして (S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-シアノ-ブタン酸アミド ([10b]-ii) (3.85g, 94.6%) を得た。物理恒数を表 5 に示す。

3) (R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-カルバモイル-プロパン酸アミド ([8a]-v) (1.86g, 5 mmol) および Buege 塩 (2.40g, 1 mmol) を塩化メチレン (1.5 mL) に溶かし、上記 1) と同様にして (R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-シアノ-プロパン酸アミド ([10a]-v) (1.44g, 82.3%) を得た。物理恒数を表 5 に示す。

4) (S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-カルバモイル-プロパン酸・アミド ([8b]-vi) (1.86g, 5 mmol) を出発物質とし、上記 1) と同様にして (S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-シアノ-プロパン酸アミド ([10b]-vi) (1.76g, 8



これらの化合物の物理恒数を表 5 に示す。

同様にして製造した化合物 [9a] および [9b] ならびに [10a] および [10b] の物理恒数を表 5 に示す。

(以下余白)

表 5

化合物 No.	構 造			¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ , (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R, S) A, (n)	R ₁	R ₂	R ₃			
10a-i	(R) B (1)	CN	Boc		0.86~0.95(m, 6H), 1.20~1.68(m, 12H), 1.44(s, 9H), 1.72~2.15(m, 2H), 2.39~2.50 (m, 2H), 3.06~3.58(m, 4H), 4.65(m, 1H), 5.45(m, 1H)	mp. 65~66 [α] _D ²⁵ , 9.1±0.5 (c. 1.013)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 65.36; H. 10.15; N. 11.43 実測値: C. 65.15; H. 9.92; N. 11.66
10b-ii	(S) B (1)	CN	Boc		0.86~0.95(m, 6H), 1.20~1.68(m, 12H), 1.44(s, 9H), 1.72~2.15(m, 2H), 2.39~2.50 (m, 2H), 3.06~3.58(m, 4H), 4.65(m, 1H), 5.45(m, 1H)	mp. 65~66 [α] _D ²⁵ , 10.3±0.5 (c. 1.012)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 65.36; H. 10.15; N. 11.43 実測値: C. 65.10; H. 10.12; N. 11.63
10a-iii	(R) B (1)	CN	Boc		1.41(s, 9H), 1.62~1.96(m, 2H), 2.06~2.37 (m, 2H), 3.20(s, 3H), 3.39(m, 1H), 5.38(m, 1H) , 7.22~7.53(m, 5H)	mp. 96~97 [α] _D ²⁴ , 85.9±1.3 (c. 1.002)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 64.33; H. 7.31; N. 13.24 実測値: C. 64.14; H. 7.24; N. 13.21
10b-iv	(S) B (1)	CN	Boc		1.41(s, 9H), 1.62~1.96(m, 2H), 2.06~2.37 (m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.39(m, 1H), 5.38(m, 1H) , 7.22~7.53(m, 5H)	mp. 95~96 [α] _D ²³ , 84.9±1.2 (c. 1.005)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 64.33; H. 7.31; N. 13.24 実測値: C. 64.14; H. 7.22; N. 13.26
10a-v	(R) B (0)	CN	Boc		0.86~0.95(m, 6H), 1.20~1.85(m, 12H), 1.45 (s, 9H), 2.74(d, 2H, J=6Hz), 3.10~3.55(m, 4H), 4.90(m, 1H), 5.40(d, 1H, J=7Hz)	mp. 76~77 [α] _D ²³ , 26.0±0.7 (c. 1.014)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 64.56; H. 9.99; N. 11.89 実測値: C. 64.44; H. 10.04; N. 11.95
10b-vi	(S) B (0)	CN	Boc		0.86~0.95(m, 6H), 1.20~1.85(m, 12H), 1.45 (s, 9H), 2.74(d, 2H, J=6Hz), 3.10~3.55(m, 4H), 4.90(m, 1H), 5.40(d, 1H, J=7Hz)	mp. 78~77 [α] _D ²³ , 27.3±0.7 (c. 1.014)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 64.56; H. 9.99; N. 11.89 実測値: C. 64.26; H. 9.89; N. 11.90
10b-vii	(S) B (2)	CN	Boc		0.85~0.95(m, 6H), 1.20~1.85(m, 16H), 1.42(s, 9H), 2.38~2.50(m, 2H), 3.00~3.58 (m, 4H), 4.57(m, 1H), 5.40(d, 1H)	油 [α] _D ²⁴ , 5.13.2±0.5 (c. 1.027)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 66.11; H. 10.30; N. 11.01 実測値: C. 66.05; H. 10.15; N. 10.93

表 5 (続き)

化合物 No.	構 造			¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ , (CHCl ₃)	元素分析値
	(R, S) A, (n)	R ₁	CYR ₂ X	-N ^{R₃} R ₄		
9a-vii	(R) B (1)	CN		0.87~0.94(m, 6H), 1.20~1.80(m, 12H), 1.95 ~2.65(m, 4H), 3.05~3.65(m, 4H), 5.22(ddd, 1H, J=8Hz, 8Hz, 4.08Hz), 6.97(d, 1H, J=2.5Hz), 7.10~7.45(m, 4H), 7.65(d, 1H, J=8Hz), 9.15 ~9.20(m, 1H)	mp. 120~122 [α] _D ²³ , 2.9±0.4 (c. 1.008)	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ 計算値: C. 70.21; H. 8.35; N. 13.65 実測値: C. 70.23; H. 8.33; N. 13.62
9a-ix	(R) B (1)	CN		0.87~0.96(m, 6H), 1.20~1.80(m, 12H), 1.95~2.60(m, 4H), 3.05~3.65(m, 4H), 5.15 (ddd, 1H, J=8Hz, 8Hz, 4Hz), 7.40(d, 1H, J=8Hz), 7.50(d, 1H, J=8Hz), 7.65(dd, 1H, J=8Hz, 3Hz), 7.94(d, 1H, 3Hz)	油	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·C ₆ H ₆ 計算値: C. 60.00; H. 7.09; N. 9.54 C6, 16.10 実測値: C. 59.89; H. 7.05; N. 9.41 C6, 16.00
9-x	(R, S) F (1)	CN		0.87~0.95(m, 6H), 1.20~1.70(m, 12H), 2.40~2.60(m, 2H), 3.10~3.68(m, 4H), 5.20 ~5.65(m, 2H), 6.95~7.70(m, 6H), 9.30 (s, 1H)	mp. 166~169	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·F 計算値: C. 67.27; H. 7.76; N. 13.07; F. 4.43 実測値: C. 67.31; H. 8.08; N. 12.94; F. 4.19

製造例 7

工程式①の第3工程に従って、化合物[11]を製造する。

1) 上記製造例6で得られた(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-シアノ-ブタン酸アミド([10a]-i)(2.07g、5.63mmol)をn-トリプチルアミドスズ(5.58g、16.8mmol)で乾燥したジメトキシエタン(3.0mL)に溶かし、封管して100°Cで5日間加熱反応させる。TLCで原料ニトリル体の消失を確認した後、溶媒を減圧留去する。残渣に0.5N苛性ソーダ水溶液とヘキサンを加えて完全に溶解させ、水層を分液、洗浄する(ヘキサンにて2回)。水層を1N-塩酸pH3.00に調節し、塩析し、酢酸エチル抽出を2回行う。さらに冷水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、結晶性残渣として目的生成物(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-(テトラゾール-5-イル)-ブタン酸アミド([11a]-i)(1.99g、86.0%)を得た。

4) 同様にして製造例6で得た(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-シアノ-ブロバン酸アミド([10b]-vi)(1.41g、4mmol)から目的とする(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-(テトラゾール-5-イル)-ブロバン酸アミド([11b]-iv)(1.21g、76.4%)を得た。物理恒数を表6に示す。

5) 製造例6で得た(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-5-シアノ-ベンタノン酸アミド([10b]-vii)(7.62mg、2mmol)、トリ-n-ブチルアジドスズ(2.64g、8.0mmol)をジメトキシエタン(1.0mL)に溶かし、同様に反応せしめて、目的とする(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-5-(テトラゾール-5-イル)-ベンタノン酸アミド([11b]-v)(7.69mg、90.7%)が得られた。

(以下余白)

得た。ヘキサン-エーテル-アセトンで再結晶して精製した。物理恒数を表6に示す。

2) 同様にして製造例6で調製して得られた(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-シアノ-ブタン酸アミド([10b]-ii)(2.31g、6.30mmol)を出発物質とし、目的の生成物(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-4-(テトラゾール-5-イル)-ブタン酸・アミド([11b]-ii)(2.41g、93.2%)を得た。物理恒数を表6に示す。

3) 製造例6記載の方法で調製した(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-シアノ-ブロバン酸アミド([10a]-v)(1.24g、3.5mmol)とトリ-n-トリプチルアジドスズ(4.64g、14mmol)をジメトキシエタン(1.75mL)に溶かし、2)と同様に反応させ、目的とする(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(Boc-アミノ)-3-(テトラゾール-5-イル)-ブロバン酸アミド([11a]-iii)(1.05g、75.8%)を得た。物理恒数を表6に示す。

表 6

化合物 No.	構 造			¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ , (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R, S) A, (n)	B ₁	B ₂	-R ₁ R ₂			
11a-i	(R) B (1)		Boc	-N(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₅	0.84~0.91(t, 6H, J=6Hz), 0.90~1.50(m, 13H), 1.50(s, 9H), 1.70~2.10(m, 2H), 2.50~3.60(m, 5H), 4.24(m, 1H), 5.90(m, 1H)	mp. 100~102 [α] _D ²⁵ +40.8±0.8 (c. 1.008)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 58.51; H, 9.33; N, 20.47 実測値: C, 58.18; H, 9.24; N, 20.73
11b-ii	(S) H (1)		Boc	-N(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₅	0.84~0.91(t, 6H, J=6Hz), 0.90~1.50(m, 13H), 1.50(s, 9H), 1.70~2.10(m, 2H), 2.50~3.60(m, 5H), 4.24(m, 1H), 5.90(m, 1H)	mp. 102~103 [α] _D ²⁵ -41.6±0.8 (c. 1.00)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 58.51; H, 9.33; N, 20.47 実測値: C, 58.44; H, 9.23; N, 20.45
11a-iii	(R) B (0)		Boc	-N(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₅	0.84~1.00(m, 6H), 1.10~1.70(m, 12H), 1.43(s, 9H), 3.20~3.60(m, 6H), 5.08(m, 1H), 5.97(m, 1H)	mp. 86~88 [α] _D ²⁴ +9.2±0.5 (c. 1.012)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 57.55; H, 9.15; N, 21.19 実測値: C, 57.26; H, 9.01; N, 21.00
11b-iv	(S) B (0)		Boc	-N(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₅	0.84~1.00(m, 6H), 1.10~1.70(m, 12H), 1.43(s, 9H), 3.20~3.60(m, 6H), 5.08(m, 1H), 5.97(m, 1H)	mp. 88~89 [α] _D ²⁴ -10.2±0.5 (c. 1.017)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 57.55; H, 9.15; N, 21.19 実測値: C, 57.24; H, 9.18; N, 21.13
11b-v	(S) B (2)		Boc	-N(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₅	0.85~0.95(m, 6H), 1.15~2.10(m, 16H), 1.44(s, 9H), 2.97~3.53(m, 6H), 4.60(m, 1H), 5.50(m, 1H)	油 [α] _D ²⁴ -5.9.5±0.5 (c. 1.010)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 61.73; H, 9.81; N, 20.57 実測値: C, 61.49; H, 9.82; N, 20.25
11a-vi	(R) B (1)		Boc	-N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	1.47(s, 9H), 1.68~1.89(m, 2H), 2.50~2.69(m, 1H), 3.02~3.20(m, 2H), 3.19(s, 3H), 4.05(m, 1H), 5.81(m, 1H), 6.89~7.31(m, 5H)	油 [α] _D ²⁴ -50.1±1.0 (c. 0.937)	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 計算値: C, 55.27; H, 6.82; N, 22.75 実測値: C, 55.14; H, 6.96; N, 22.43
11b-vii	(S) B (1)		Boc	-N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	1.47(s, 9H), 1.68~1.89(m, 2H), 2.50~2.69(m, 1H), 3.02~3.20(m, 2H), 3.19(s, 3H), 4.05(m, 1H), 5.81(m, 1H), 6.89~7.31(m, 5H)	油 [α] _D ²⁴ +49.7±0.9 (c. 1.00)	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 計算値: C, 55.27; H, 6.82; N, 22.75 実測値: C, 55.26; H, 6.93; N, 22.45

製造例 8

工程式Ⅱの第4工程に従い、化合物[11'a]を
製造する。

製造例7で得た化合物[11'a]および[11'b]を
用い、製造例3と同様に反応、処理して脱保護し、
対応する化合物群[11'a]および[11'b]群を得
た。各化合物の物理恒数を表7に示す。

(以下余白)

表 7

化合物 No.	構 造			¹ H - NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp (°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R, S) A, (n)	R ₁	アミン	R ₂			
11' a-i	(R) B (1)		HC ₂ 塩		0.79~0.98 (m, 6H), 1.14~2.72 (m, 12H), 2.48 (m, 2H), 2.92~3.62 (m, 6H), 4.50~4.81 (m, 2H), 8.29~8.60 (m, 2H)	mp. 159~161 [α] _D ²⁵ +8.6 ± 0.5 (c, 1.020)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O-HCl 計算値: C, 51.93; H, 9.01; N, 24.23; Cl, 10.22 実測値: C, 51.89; H, 8.82; N, 24.20; Cl, 10.39
11' b-ii	(S) B (1)		HC ₂ 塩		0.79~0.98 (m, 6H), 1.14~2.72 (m, 12H), 2.48 (m, 2H), 2.92~3.62 (m, 6H), 4.50~4.81 (m, 2H), 8.29~8.60 (m, 2H)	mp. 161~163 [α] _D ²⁵ -9.0 ± 0.5 (c, 1.020)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O-HCl 計算値: C, 51.93; H, 9.01; N, 24.23; Cl, 10.22 実測値: C, 51.77; H, 8.93; N, 24.14; Cl, 10.26
11' a-iii	(R) B (0)		遊離アミン		0.75~0.90 (m, 6H), 1.00~2.75 (m, 12H), 2.95~3.95 (m, 6H), 5.10 (m, 1H) (塩酸塩として)	泡状 (吸湿性)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O-1/2H ₂ O 計算値: C, 55.06; H, 9.57; N, 27.52 実測値: C, 55.24; H, 9.34; N, 26.97
11' b-iv	(S) B (0)		遊離アミン		0.75~0.90 (m, 6H), 1.00~2.75 (m, 12H), 2.95~3.95 (m, 6H), 5.10 (m, 1H) (塩酸塩として)	泡状 (吸湿性)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O-1/2H ₂ O 計算値: C, 55.06; H, 9.57; N, 27.52 実測値: C, 55.18; H, 9.26; N, 27.03
11' b-vi	(S) B (2)		HC ₂ 塩		0.78~1.00 (m, 6H), 1.15~2.20 (m, 16H), 2.95~3.70 (m, 6H), 4.65 (m, 1H), 8.25~8.60 (m, 3H)	油 [α] _D ²⁵ -3.1 ± 0.4 (c, 1.038)	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ OCl 計算値: C, 53.24; H, 9.22; N, 23.28 Cl, 9.82 実測値: C, 53.01; H, 9.08; N, 23.11 Cl, 9.54

実施例 1

工程式 1 の第 3 および第 4 工程に従い、化合物 [6 a] [6 b] を製造する。

1) (R)-アスパラギン酸- α -N, N-ジ- n -アミルアミド・塩酸塩 (1.55 mg, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (1.46 μ l, 1.05 mmol) を塩化メチレンに溶かし、氷冷下、 n -トリルイソシアート (6.7.6 μ l, 0.53 mmol) を加え、室温下、約 5 時間反応させた後、冷希塩酸中に投入し、酢酸エチルで抽出する。冷水で抽出液を洗浄した後、減圧濃縮し、油状残渣を 1 N-苛性ソーダ水溶液を用いて水溶化する。次いで、水層をヘキサン-エーテル混合溶媒で洗浄した後、水層を再び 1 N-塩酸水溶液で酸性 (pH 2.00) にし、塩析後、酢酸エチル抽出を 2 回行う。抽出液を冷水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、遠別し、溶媒を減圧留去して油状残渣を得る。このものをベンゼンを用いて凍結乾燥することにより目的生成物 (R)-N, N-ジ- $(n$ -アミル)-3-カルボキシル-2-(n -トリルカル

ルバモイルアミノ)-ブロバン酸・アミド ([6 a]

-iv) (1.32 mg, 6.5.2 %)を得た。物理恒数を表 8 に示す。

2) 製造例 4 で得られた (R, S)-N, N-ジ- $(n$ -アミル)-4-ベンジルオキシカルボニル-4-フルオロ-2-(2-インドールカルボニルアミノ)-ブタン酸アミド (4-i) (5.50 mg, 1.02 mmol) をメタノール (2.0 ml) に溶かし、これに 5.0 % 酢酸 (2.0 ml) を加えて 1.0 % Pd-C (7.2 mg) を懸濁し、室温で攪拌下、接触還元を行う。反応終了後、反応液をハイフロースーパーセルで通過して触媒を除去した後、溶媒を減圧濃縮する。再びトルエンを加えて酢酸を完全に留去した後、残渣を重炭酸ソーダ水に再び溶かし、エーテル洗浄を 2 回行う。水層を 1 N-塩酸で pH 2.00 にした後、塩析し、酢酸エチルで 2 回抽出する。抽出液を冷水、および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、目的物 (R, S)-N, N-ジ- $(n$ -アミル)-4-カルボキシ-4-フルオロ-2-(2-

インドールカルボニルアミノ)−ブタン酸アミド(6-i)(422mg、92.1%)を得た。物理恒数を表8に示す。

別法として、水性エタノール中でのアルカリ加水分解によっても同一化合物を容易に得た。

1)または2)と同様にして得られた他の化合物の物理恒数を表8に示す。

実施例2

工程式1の第5工程に従い、化合物[7]を製造する。

実施例1で調製した(R,S)−N,N−ジ−(n−アミル)−4−カルボキシル−4−フルオロ−2−(2−インドールカルボニルアミノ)−ブタン酸アミド([6]−ii)(224mg、0.5mmol)、トリエチルアミン(84μl、0.6mmol)をTHF(2ml)に溶かし、−45℃～−40℃で塩化炭酸イソブチル(77.8μl、0.6mmol)を加え、約1時間反応させる。製造例2、3)と同様に処理し、目的生成物(R,S)−N,N−ジ−(n−アミル)−4−カルバモイル−4−フルオロ−2−(2−イン

ドールカルボニルアミノ)−ブタン酸アミド[7]−i(178mg、79.8%)を得た。物理恒数を表8に示す。

(以下余白)

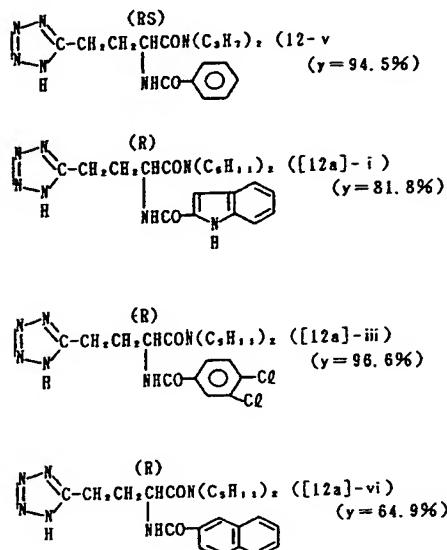
表8

化合物 No.	構造			1H-NMR δ(200MHz, CDCl ₃ またはCD ₃ OD ⁴)	mp(℃) [α] _D ²⁵ .(CHCl ₃)	元素分析値	
	(R,S) A,(R) B (i)	R ₁	CYR, X	−R ₂ − R ₃			
6a-i	(R) B (i)	CO ₂ H		−C ₆ H ₄ − (P)−C ₆ H ₄ −(OH)	δ: 2.20−2.55(m, 2H), 2.55−2.85(m, 2H), 4.84(m, 1H), 6.83(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.15−7.30(m, 4H), 7.45(d, 1H, J=8Hz), 7.63(d, 1H, J=8Hz)	mp: 188−191(dec.) [α] _D ²⁵ .(CHCl ₃)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ , 1/4B ₂ O 計算値: C, 67.67; H, 5.12; N, 9.10 実測値: C, 67.67; H, 5.15; N, 9.10
6a-ii	(R,S) F (i)	CO ₂ H		−C ₆ H ₄ − (P)−C ₆ H ₄ −	δ: 0.86−0.93(m, 6H), 1.25−1.80(m, 12H), 2.15−2.70(m, 2H), 3.15−4.55(m, 4H), 5.00(m, 1H), 5.33(m, 1H), 7.02−7.66(m, 5H)	mp: 155−157 [α] _D ²⁵ .(CHCl ₃)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ , 0.6F 計算値: C, 64.41; H, 7.66; N, 9.29; F, 4.24 実測値: C, 64.22; H, 7.50; N, 9.23; F, 4.17
6a-iii	(R) B (o)	CO ₂ H		−C ₆ H ₄ − (P)−C ₆ H ₄ −	0.75−0.95(m, 6H), 1.10−1.75(m, 12H), 2.60−2.95(m, 4H), 3.15−3.55(m, 4H), 5.55(m, 1H), 7.56−8.25(m, 4H), 5.75−9.00(m, 2H), 9.58(s, 1H)	mp: >118 [α] _D ²⁵ .0−3.9±0.5 (c, 0.905)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ 計算値: C, 67.42; H, 7.78; N, 9.83 実測値: C, 67.16; H, 7.65; N, 9.59
6a-iv	(R) B (o)	CO ₂ H		−C ₆ H ₄ − (P)−C ₆ H ₄ −	0.80−0.93(m, 6H), 1.15−1.75(m, 12H), 2.25(m, 3H), 2.65−2.85(m, 2H), 3.15−3.55(m, 4H), 5.37(m, 1H), 6.60(d, 1H, J=8Hz), 6.80(m, 1H), 7.06−7.30(m, 4H), 7.88(s, 1H)	油 [α] _D ²⁵ .0−25.1±0.6 (c, 1.015)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ 計算値: C, 65.16; H, 8.70; N, 10.36 実測値: C, 64.88; H, 8.59; N, 10.05
6a-v	(R) B (o)	CO ₂ H		−C ₆ H ₄ − (P)−C ₆ H ₄ −	0.85−0.95(m, 6H), 1.15−1.75(m, 12H), 2.32(m, 3H), 2.73(d, 1H, J=15Hz, 5Hz), 2.90(dd, 1H, J=15Hz, 5Hz), 2.10−3.55(m, 4H), 5.87(m, 1H), 7.00−7.25(m, 5H), 8.15(s, 1H)	油 [α] _D ²⁵ .0−28.0±0.6 (c, 1.106)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ , S 計算値: C, 62.68; H, 8.37; N, 9.87; S, 7.61 実測値: C, 62.26; H, 8.21; N, 9.59; S, 7.43
7-i	(R,S) F (i)	CO ₂ H ₂		−C ₆ H ₄ − (P)−C ₆ H ₄ −	0.85−0.92(m, 6H), 1.20−1.80(m, 12H), 2.20−2.35(m, 2H), 3.10−3.60(m, 4H), 5.10(dt, 1H, J=48Hz, 5Hz), 5.21(m, 1H), 5.86(m, 1H), 6.52(m, 1H), 7.00−7.70(m, 6H), 9.45(m, 1H)	mp: 167−8 [α] _D ²⁵ .(CHCl ₃)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ , F 計算値: C, 64.55; H, 8.80; N, 12.55; F, 4.25 実測値: C, 64.23; H, 7.91; N, 12.32; F, 4.18

実施例3

製造例6の5)で調製したニトリル体[9]を出発物質として工程式1の第7工程に従い化合物[12]を製造する。

以下に製造された化合物の構造式と収率を示す。



これらの化合物の物理恒数を表9に示す。

トライソール-5-イル)-ブタン酸アミド([12a]-vi)(9.5mg、54.7%)を得た。このものは実施例3で得られた化合物と一致した。また、同様にして、(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(3-キノリンカルボニルアミノ)-4-(トライソール-5-イル)-ブタン酸アミド([12b]-vii)を収率40.1%収率で得た。物理恒数を表9に示す。

2) 製造例8で調製した(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-4-(トライソール-5-イル)-ブタン酸アミド・塩酸塩([11b]-ii)(1.24mg、0.36mmol)および2-インドール酸クロリド(6.74mg、0.38mmol)を乾燥塩化メチレン(2ml)に溶かし、室温下トリエチルアミン(158.5μl、11.4mmol)を加え、3時間反応させた後、上記1)と同様に処理した。次いで、シリカゲルカラムクロマト(240~400mesh、2.5g column、クロロホルム-メタノール溶出)により精製して目的生成物(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(2-インドールカルボニル

実施例4

工程式IIの第5工程に従いN-アシル体生成物[12]を製造する。

1) 製造例8で調製した(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-4-(トライソール-5-イル)-ブタン酸アミド・塩酸塩([11a]-i)(138.6mg、0.4mmol)と3-キノリンカルボン酸(72.7mg、0.42mmol)を塩化メチレン(2ml)に溶かし、-10℃~0℃でトリエチルアミン(166.9μl、1.2mmol)およびオキシ塩化リン(39.2μl、0.42mmol)を加えて約2時間反応させる。温度を徐々に室温に戻し、約1時間反応させた後、反応液を冷希塩酸に投入して酢酸エチルで2回抽出する。次いで、抽出液を冷水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、逆相カラムクロマトグラフィー(カラム: Lichroprep RP-8 B型; メタノール(8)-水(2)で精製し、目的生成物(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(3-キノリンカルボニルアミノ)-4-(テ

アミノ)-4-(トライソール-5-イル)-ブタン酸アミド([12b]-ii)(9.9mg、61.1%)を得た。物理恒数を表9に示す。

同様に、化合物[11']を出発物質とし、N-アシル体[12]を製造した。これらの物理恒数を表9に示す。

実施例5

(R)-型ウレア誘導体[12]の製造を示す。

1) 製造例8記載の方法で調製された(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-4-(トライソール-5-イル)-ブタン酸アミド・塩酸塩([11a]-i)(138.6mg、0.4mmol)およびトリエチルアミン(122.4μl、0.88mmol)を塩化メチレン(1.6ml)に溶かし、室温で攪拌下アトリルイソシアナート(56.8μl、4.4mmol)を滴下する。約4時間反応後、反応混合物を冷希塩酸に投入し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を冷水、次いで、飽和食塩水により洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。得られた結晶性残渣をn-ヘキサン-アセトニ-エ

ーテルの混合溶媒から再結晶し、目的生成物(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(テトラゾール-5-イル)-2-(n-トリルカルバモイルアミノ)-ブタン酸アミド([12a]-x)(15.6mg、87.9%)を得た。物理恒数を表9に示す。

2) 上記1)と同様に(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-4-(テトラゾール-5-イル)-ブタン酸アミド・塩酸塩([11'b]-ii)を出発物質とし、目的生成物(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-4-(テトラゾール-5-イル)-2-(n-トリルカルバモイルアミノ)-ブタン酸アミド([12b]-xi)を83.4%収率で得た。物理恒数を表9に示す。

上記1)と同様にして製造例8記載の方法で得られた化合物[11']を出発物質とし、各種(S)-型ウレア誘導体を合成した。これらの物理恒数を表9に示す。

実施例6

1) 上記実施例5の1)と同様に(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-3-(テトラゾール-5-イル)-ブロバン酸アミド([11'a]-iii)(13.3mg、0.4mmol)およびトリエチルアミン(16.7μl、1.2mmol)を塩化メチレン(1ml)に溶かし、この溶液に氷冷下3,4-ジクロロフェニルベンゾイルクロリド(8.8mg、0.42mmol)を加える。次いで、室温下に約3時間反応させた後、上記実施例6と同様に後処理、精製して目的生成物(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-(テトラゾール-5-イル)-ブロバン酸アミド([12a]-v)(13.5mg、71.9%)を得た。物理恒数を表9に示す。

同様にして各種(R)-型、N-アシル誘導体を製造した。各化合物の物理恒数を表9に示す。

2) 上記1)と同様にして(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-3-(テトラゾール-5-イル)-ブロバン酸アミド([11'b]-iv)から目的生成物(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-(3,4-ジクロロベンゾイルアミノ)-3-(テ

ル-5-イル)-ブロバン酸・塩酸塩([11'a]-iii)から目的生成物(R)-N,N-ジ-(n-アミル)-3-(テトラゾール-5-イル)-2-(n-トリルカルバモイルアミノ)-ブロバン酸アミド([12a]-xxviii)を収率87.8%で得た。物理恒数を表9に示す。

2) 各種(R)-型ウレア誘導体[12a]を製造する。

実施例5の1)と同様にして(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-2-アミノ-3-(テトラゾール-5-イル)-ブロバン酸アミド([11'b]-iv)から目的生成物(S)-N,N-ジ-(n-アミル)-3-(テトラゾール-5-イル)-2-(n-トリルカルバモイルアミノ)-ブロバン酸アミド([12b]-xxix)を収率83.1%で得た。物理恒数を表9に示す。

同様に各種(S)-型ウレア誘導体[12b]が合成できる。これらの物理恒数を表9に示す。

実施例7 N-アシル誘導体

1) 製造例8記載の方法で調製された(R)-N,トライル-5-イル)-ブロバン酸アミド([12b]-ix)を76.0%収率で得た。物理恒数を表9に示す。

同様にして各種(S)-型N-アシル誘導体[12b]を得た。これらの物理恒数をも表9に示す。

(以下余白)

表 8

化合物 No.	構造				¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析値
	(R, S) A, (n)	R ₁	CYR ₂ X	-R ₃ R ₄			
12a-i	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.85~0.93 (m, 6H), 1.20~1.50 (m, 9H), 1.50~1.80 (m, 5H), 2.20~2.43 (m, 2H), 3.05~ 3.60 (m, 4H), 5.00~5.12 (m, 1H), 7.00~ 7.70 (m, 5H)	mp: 82~92 [α] _D ²⁵ : 5~45.4 ± 0.8 (c. 1.002)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 計算値: C: 62.31; H: 7.84; N: 21.19 実測値: C: 62.01; H: 7.94; N: 21.18
12b-ii	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.85~0.93 (m, 6H), 1.20~1.50 (m, 9H), 1.50~1.80 (m, 5H), 2.20~2.43 (m, 2H), 3.05~ 3.60 (m, 4H), 5.00~5.12 (m, 1H), 7.00~ 7.70 (m, 5H)	mp: >92 (吸湿性) [α] _D ²⁵ : 5~46.3 ± 0.9 (c. 1.00)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·1/4H ₂ O 計算値: C: 62.32; H: 7.81; N: 21.41 実測値: C: 62.72; H: 7.85; N: 21.53
12a-iii	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.87~0.96 (m, 6H), 1.20~1.75 (m, 12H), 1.90~ 2.60 (m, 4H), 3.05~3.65 (m, 4H), 5.15 (ddd, 1H, J=8Hz, 8Hz, 4Hz), 7.40 (d, 1H, J=8Hz), 7.50 (d, 1H, J=8Hz), 7.65 (dd, 1H, J=8Hz, 3Hz), 7.94 (d, 1H, J=2Hz)	mp: >107 [α] _D ²⁵ : 5~47.5 ± 0.9 (c. 1.005)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·C ₂ H ₂ 計算値: C: 54.66; H: 6.67; N: 17.38; C ₂ : 14.67 実測値: C: 54.48; H: 6.43; N: 17.05; C ₂ : 14.39
12b-iv	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.87~0.96 (m, 6H), 1.20~1.75 (m, 12H), 1.90~ 2.60 (m, 4H), 3.05~3.65 (m, 4H), 5.15 (ddd, 1H, J=8Hz, 8Hz, 4Hz), 7.40 (d, 1H, J=8Hz), 7.50 (d, 1H, J=8Hz), 7.65 (dd, 1H, J=8Hz, 3Hz), 7.94 (d, 1H, J=2Hz)	mp: >109 [α] _D ²⁵ : 5~48.8 ± 0.9 (c. 1.016)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·C ₂ H ₂ 計算値: C: 54.66; H: 6.67; N: 17.38; C ₂ : 14.67 実測値: C: 54.54; H: 6.62; N: 17.28; C ₂ : 14.39
12-v	(R, S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.87~1.00 (m, 6H), 1.15~1.80 (m, 6H), 2.17~ 2.50 (m, 2H), 3.04~3.55 (m, 4H), 5.06 (dd, 1H, J=9Hz, 5Hz), 7.40~7.60 (m, 3H), 7.80~ 7.90 (m, 1H)	mp: 106~107	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C: 60.32; H: 7.31; N: 23.45 実測値: C: 60.18; H: 7.19; N: 23.32

表 9 (続 8)

化合物 No.	構造				¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析値
	(R, S) A, (n)	R ₁	CYR ₂ X	-R ₃ R ₄			
12a-vi	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.75~1.00 (m, 6H), 1.05~1.80 (m, 13H), 2.00~2.45 (m, 2H), 2.88~3.70 (m, 5H), 4.80~ 5.00 (m, 1H), 7.60~7.80 (m, 1H), 7.80~ 8.05 (m, 2H), 8.20~8.50 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.55~9.75 (m, 1H)	mp: >60 (吸湿性) [α] _D ²⁵ : 32.0~32.4 ± 0.7 (c. 1.004)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·1/4H ₂ O 計算値: C: 63.87; H: 6.61; N: 20.86 実測値: C: 63.80; H: 7.55; N: 20.97
12b-vii	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.75~1.00 (m, 6H), 1.05~1.80 (m, 13H), 2.00~2.45 (m, 2H), 2.88~3.70 (m, 5H), 4.80~ 5.00 (m, 1H), 7.60~7.80 (m, 1H), 7.80~ 8.05 (m, 2H), 8.20~8.50 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.55~9.75 (m, 1H)	mp: >52 (吸湿性) [α] _D ²⁵ : 32.0~33.5 ± 0.7 (c. 1.002)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 計算値: C: 63.27; H: 6.65; N: 20.66 実測値: C: 62.98; H: 7.75; N: 20.45
12a-viii	(R) B (0)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.82~1.00 (m, 6H), 1.05~1.70 (m, 12H), 3.05~ 3.55 (m, 6H), 5.50 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J=8Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 7.96 (d, 1H, J=2Hz), 8.05 (d, 1H, J=9Hz)	mp: 142~143 [α] _D ²⁵ : 10.9 ± 0.5 (c. 1.011)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·C ₂ H ₂ 計算値: C: 53.72; H: 6.44; N: 17.90; C ₂ : 15.11 実測値: C: 53.47; H: 6.28; N: 18.05; C ₂ : 14.84
12b-ix	(S) B (0)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.82~0.90 (m, 6H), 1.05~1.70 (m, 12H), 3.05~ 3.55 (m, 6H), 5.50 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J=8Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 7.96 (d, 1H, J=2Hz), 8.05 (d, 1H, J=9Hz)	mp: 142~142.5 [α] _D ²⁵ : 12.6 ± 0.5 (c. 1.00)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·C ₂ H ₂ 計算値: C: 53.72; H: 6.44; N: 17.90; C ₂ : 15.11 実測値: C: 53.19; H: 6.49; N: 17.73; C ₂ : 15.27
12a-x	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.76~0.90 (m, 6H), 1.00~1.53 (m, 13H), 1.86~ 2.15 (m, 2H), 2.70~3.55 (m, 5H), 4.60~ 4.77 (m, 1H), 6.75~7.05 (m, 2H), 7.05~7.28 (m, 4H), 7.85 (m, 1H)	mp: 152~154 [α] _D ²⁵ : 40.1 ± 0.8 (c. 1.015)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·H ₂ O 計算値: C: 62.28; H: 8.41; N: 22.10 実測値: C: 62.31; H: 8.52; N: 21.84
12b-xi	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	δ: 0.76~0.90 (m, 6H), 1.00~1.53 (m, 13H), 1.86~ 2.15 (m, 2H), 2.70~3.55 (m, 5H), 4.60~ 4.77 (m, 1H), 6.75~7.05 (m, 2H), 7.05~7.28 (m, 4H), 7.85 (m, 1H)	mp: 152~154 [α] _D ²⁵ : 40.4 ± 0.8 (c. 1.002)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·H ₂ O 計算値: C: 62.28; H: 8.41; N: 22.10 実測値: C: 62.20; H: 8.25; N: 21.92

表 9 (続合)

化合物 No.	構造			¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R) A. (1)	R ₁	CYR ₂ X	-R ₃ R ₄			
12a-xii	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.77~0.90 (m, 6H), 1.00~1.55 (m, 12H), 1.85~2.15 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.70~3.60 (m, 6H), 4.62 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.09~7.28 (m, 4H), 7.72 (m, 1H)	mp. 98~101 [α] _D ²⁵ 25.5±0.7 (c. 1.019)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 62.28; H, 8.41; N, 22.10 実測値: C, 62.34; H, 8.60; N, 21.79
12b-xiii	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.77~0.90 (m, 6H), 1.00~1.55 (m, 12H), 1.85~2.15 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.70~3.60 (m, 6H), 4.62 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.09~7.28 (m, 4H), 7.72 (m, 1H)	mp. >101 [α] _D ²⁵ 5~26.8±0.8 (c. 1.012)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 62.28; H, 8.41; N, 22.10 実測値: C, 62.36; H, 8.49; N, 21.84
12a-xiv	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.75~0.90 (m, 6H), 1.00~1.55 (m, 12H), 1.85~2.20 (m, 2H), 2.80~3.55 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.97~7.50 (m, 4H), 8.24 (s, 1H)	mp. 沸状 [α] _D ²⁵ 32.8±0.7 (c. 1.007)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₆ 計算値: C, 56.95; H, 7.39; N, 21.12; C ₆ 7.64 実測値: C, 56.77; H, 7.42; N, 20.84; C ₆ 7.13
12a-xv	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.75~0.90 (m, 6H), 1.00~1.55 (m, 12H), 1.85~2.20 (m, 2H), 2.80~3.55 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.97~7.50 (m, 4H), 8.24 (s, 1H)	mp. 沸状 [α] _D ²⁵ 32.4±0.7 (c. 1.019)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₆ 計算値: C, 56.95; H, 7.39; N, 21.12; C ₆ 7.64 実測値: C, 56.82; H, 7.37; N, 20.91; C ₆ 7.72
12a-xvi	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.78~0.91 (m, 6H), 1.00~1.60 (m, 12H), 1.85~2.20 (m, 2H), 2.80~3.55 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 8.12 (m, 1H)	mp. 79~82 [α] _D ²⁵ 37.0±0.7 (c. 1.004)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₆ 計算値: C, 56.95; H, 7.39; N, 21.12; C ₆ 7.64 実測値: C, 57.08; H, 7.54; N, 20.85; C ₆ 7.51
12b-xvii	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.78~0.91 (m, 6H), 1.00~1.60 (m, 12H), 1.85~2.20 (m, 2H), 2.80~3.55 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 8.12 (m, 1H)	mp. >71 [α] _D ²⁵ 5~29.2±0.8 (c. 1.005)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₆ 計算値: C, 56.95; H, 7.39; N, 21.12; C ₆ 7.64 実測値: C, 56.61; H, 7.69; N, 21.23; C ₆ 7.38

表 9 (続合)

化合物 No.	構造			¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析値	
	(R,S) A. (1)	R ₁	CYR ₂ X	-R ₃ R ₄			
12a-xviii	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.77~0.91 (m, 6H), 1.00~1.60 (m, 12H), 2.00 ~2.20 (m, 2H), 2.80~3.55 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 7.32 (d, 1H, J=8Hz), 7.52 (d, 1H, J=2Hz), 8.22 (s, 1H)	mp. 72~74 [α] _D ²⁵ 27.2±0.7 (c. 1.005)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₆ 計算値: C, 53.01; H, 6.67; N, 19.67; C ₆ 14.23 実測値: C, 52.88; H, 6.53; N, 19.55; C ₆ 14.14
12b-xix	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.77~0.91 (m, 6H), 1.00~1.60 (m, 12H), 2.00 ~2.20 (m, 2H), 2.80~3.55 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz), 7.32 (d, 1H, J=8Hz), 7.52 (d, 1H, J=2Hz), 8.22 (s, 1H)	mp. >72 [α] _D ²⁵ 28.0±0.7 (c. 1.013)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₆ 計算値: C, 53.01; H, 6.67; N, 19.67; C ₆ 14.23 実測値: C, 53.00; H, 6.71; N, 19.38; C ₆ 13.96
12a-xx	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.77 (t, 3H, J=7Hz), 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.00 ~1.57 (m, 12H), 2.00~2.20 (m, 2H), 2.80~ 3.55 (m, 6H), 4.75 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.27 ~7.65 (m, 4H), 8.31 (s, 1H)	油 [α] _D ²⁵ 22.9±0.7 (c. 1.015)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ F ₂ 計算値: C, 55.52; H, 6.89; N, 19.71; F, 11.45 実測値: C, 55.24; H, 6.92; N, 19.59; F, 11.27
12b-xxi	(S) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.77 (t, 3H, J=7Hz), 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.00 ~1.57 (m, 12H), 2.00~2.20 (m, 2H), 2.80~ 3.55 (m, 6H), 4.76 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.27 ~7.65 (m, 4H), 8.31 (s, 1H)	mp. >60 [α] _D ²⁵ 33.5±0.7 (c. 1.019)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ F ₂ 計算値: C, 55.52; H, 6.89; N, 19.71; F, 11.45 実測値: C, 55.23; H, 6.88; N, 19.40; F, 11.31
12a-xxii	(R) B (1)			-R ₃ C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	0.78 (t, 3H, J=7Hz), 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.00 ~1.57 (m, 12H), 2.00~2.20 (m, 2H), 2.85~ 3.55 (m, 6H), 4.76 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.45~ 7.60 (m, 4H), 8.35 (s, 1H)	油 [α] _D ²⁵ 31.6±1.0 (c. 0.745)	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ F ₂ 計算値: C, 55.52; H, 6.89; N, 19.71; F, 11.45 実測値: C, 55.31; H, 6.99; N, 19.77; F, 11.29

表 9 (続. 2)

化合物 No.	構造				¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁰ (CHCl ₃)	元素分析値
	(R, S) A, (n)	R ₁	CYR ₂ X	-N- R ₃			
12b-xxiii	(S) B (1)		CF ₃ -C ₆ H ₄ -NHCO-	-N- C ₆ H ₃ C ₆ H ₃	0.78 (t, 2H, J=7Hz), 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.00 ~1.57 (m, 12H), 2.00~2.20 (m, 2H), 2.85~ 3.55 (m, 6H), 4.76 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.45~ 7.60 (m, 4H), 8.25 (s, 1H)	mp. >81 [α] _D ²⁰ 5.32, 2.2 ± 0.7 (c. 1.010)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ F ₃ 計算値: C, 55.52; H, 6.89; N, 19.71; F, 11.45 実測値: C, 55.27; H, 7.07; N, 19.63; F, 11.21
12a-xxiv	(R) B (1)		C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -NHCS-	-N- C ₆ H ₃ C ₆ H ₃	0.81 (t, 3H, J=7Hz), 0.88 (t, 3H, J=7Hz), 1.00 ~1.70 (m, 12H), 2.05~2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.85~3.70 (m, 6H), 5.50 (m, 1H), 7.00~ 7.25 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 8.40 (s, 1H)	油 (吸湿性) [α] _D ²⁰ 22.0~22.1 ± 0.6 (c. 1.012)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 59.52; H, 8.14; N, 21.12; S, 6.91 実測値: C, 59.40; H, 8.03; N, 21.37; S, 6.72
12b-xxv	(S) B (1)		C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -NHCS-	-N- C ₆ H ₃ C ₆ H ₃	0.81 (t, 3H, J=7Hz), 0.88 (t, 3H, J=7Hz), 1.00 ~1.70 (m, 12H), 2.05~2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.85~3.70 (m, 6H), 5.50 (m, 1H), 7.00~ 7.35 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 8.40 (s, 1H)	[α] _D ²⁴ 0~22.7 ± 0.6 (c. 1.008)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 60.1; H, 8.11; N, 21.33; S, 6.98 実測値: C, 60.08; H, 8.17; N, 21.23; S, 6.88
12a-xxvi	(R) B (1)		CO-C ₆ H ₄ -NHCS-	-N- C ₆ H ₃ C ₆ H ₃	0.80 (t, 3H, J=7Hz), 0.90 (t, 3H, J=7Hz), 0.95 ~1.80 (m, 12H), 2.17~2.30 (m, 2H), 2.87~ 3.50 (m, 6H), 5.63 (m, 1H), 7.20~7.40 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, J=8Hz), 8.64 (s, 1H)	mp. 147~9 [α] _D ²³ 5~46.3 ± 0.9 (c. 1.00)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₂ 計算値: C, 55.04; H, 7.14; N, 20.42; S, 6.88; C ₂ , 7.38 実測値: C, 54.80; H, 7.08; N, 20.56; S, 6.44; C ₂ , 7.10
12b-xxvi	(S) B (1)		CO-C ₆ H ₄ -NHCS-	-N- C ₆ H ₃ C ₆ H ₃	0.80 (t, 3H, J=7Hz), 0.90 (t, 3H, J=7Hz), 0.95 ~1.80 (m, 12H), 2.17~2.30 (m, 2H), 2.87~ 3.50 (m, 6H), 5.63 (m, 1H), 7.20~7.40 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, J=8Hz), 8.64 (s, 1H)	mp. 150~151 [α] _D ²⁴ 47.3 ± 0.9 (c. 1.009)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₂ 計算値: C, 55.04; H, 7.14; N, 20.42; S, 6.88; C ₂ , 7.38 実測値: C, 54.95; H, 7.07; N, 20.37; S, 6.59; C ₂ , 7.41

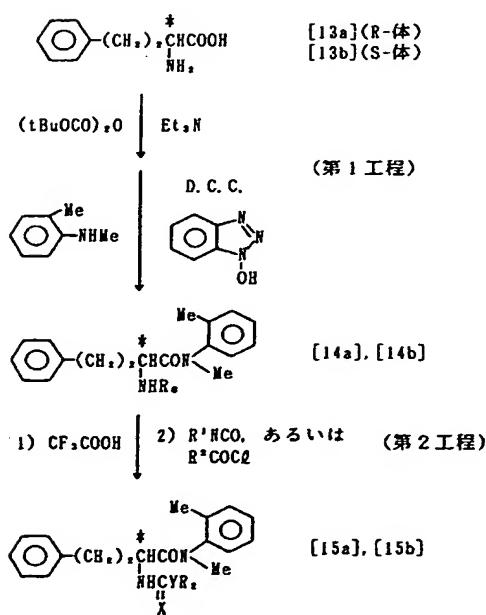
表 9 (続. 3)

化合物 No.	構造				¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp(°C) [α] _D ²⁰ (CHCl ₃)	元素分析値
	(R, S) A, (n)	R ₁	CYR ₂ X	-N- R ₃			
12a-xxvii	(R) B O		C ₆ H ₅ -NHCO-	-N- C ₆ H ₃ C ₆ H ₃	0.80 (t, 2H, J=7Hz), 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.05 ~1.70 (m, 12H), 2.23 (s, 3H), 2.05~2.55 (m, 6H), 5.33 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, J=7Hz), 7.00~ 7.15 (m, 4H), 8.35 (m, 1H)	mp. 150~153 [α] _D ²³ 0~8.0 ± 0.7 (c. 0.744)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 61.51; H, 8.21; N, 22.82 実測値: C, 61.48; H, 8.11; N, 22.69
12b-xxix	(S) B O		C ₆ H ₅ -NHCO-	-N- C ₆ H ₃ C ₆ H ₃	0.80 (t, 2H, J=7Hz), 0.87 (t, 3H, J=7Hz), 1.05 ~1.70 (m, 12H), 2.23 (s, 3H), 3.05~3.55 (m, 6H), 5.33 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, J=7Hz), 7.00~ 7.15 (m, 4H), 8.35 (m, 1H)	mp. 152~154 [α] _D ²³ 0~8.6 ± 0.6 (c. 0.852)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ 計算値: C, 61.51; H, 8.21; N, 22.82 実測値: C, 61.35; H, 8.04; N, 22.73
12a-xxx	(R) B (1)		C ₆ H ₅ -NHCO-	-N- C ₆ H ₃ CH ₃	1.80~1.94 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.66~2.24 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.85 (m, 1H) 6.91~7.35 (m, 9H), 7.75 (m, 1H)	mp. >103 [α] _D ²³ 5~76.9 ± 1.2 (c. 1.019)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 計算値: C, 60.38; H, 5.95; N, 24.64 実測値: C, 60.08; H, 5.98; N, 24.26
12a-xxxi	(S) B (1)		C ₆ H ₅ -NHCO-	-N- C ₆ H ₃ CH ₃	1.80~1.94 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.66~2.24 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.85 (m, 1H) 6.91~7.35 (m, 9H), 7.75 (m, 1H)	mp. >102 [α] _D ²³ 5~75.7 ± 1.2 (c. 1.00)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·1/2H ₂ O 計算値: C, 59.68; H, 6.01; N, 24.36 実測値: C, 59.89; H, 6.05; N, 23.99
12a-xxxii	(R) B (1)		CO-C ₆ H ₄ -CO-	-N- C ₆ H ₃ CH ₃	1.51~2.07 (m, 2H), 2.52~2.68 (m, 1H), 2.05 ~2.19 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 4.46~4.59 (m, 1H), 6.95~7.21 (m, 6H), 7.50 (br, s, 1H), 7.55 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.68 (dd, 1H, J=8.6Hz, 2Hz), 7.97 (d, 1H, J=2Hz)	mp. >89 [α] _D ²³ 5~47.7 ± 0.9 (c. 1.001)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₂ ·1/2H ₂ O 計算値: C, 51.59; H, 4.33; N, 18.00 実測値: C, 51.55; H, 4.57; N, 18.71
12b-xxxiii	(S) B I		CO-C ₆ H ₄ -CO-	-N- C ₆ H ₃ CH ₃	1.51~2.07 (m, 2H), 2.52~2.68 (m, 1H), 2.05 ~2.19 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 4.46~4.59 (m, 1H), 6.95~7.31 (m, 6H), 7.50 (br, s, 1H), 7.55 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.68 (dd, 1H, J=8.6Hz, 2Hz), 7.97 (d, 1H, J=2Hz)	mp. >91 [α] _D ²⁴ 0~47.4 ± 0.9 (c. 1.015)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ C ₂ ·1/4H ₂ O 計算値: C, 52.12; H, 4.26; N, 19.20 実測値: C, 52.01; H, 4.54; N, 18.91

表 9 (続表)

化合物 No.	(R,S) A, (n)	R ₁	CYR ₂ X	-R ₃ —R ₄	¹ H-NMR δ (200MHz, CDCl ₃)	mp (°C) [α] _D ²⁵ (CHCl ₃)	元素分析組
12b-xxx iv	(S) B (1)			-R ₃ —C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —R ₄	0.72~0.87 (m, 6H), 0.95~1.52 (m, 12H), 1.94~2.11 (m, 2H), 2.80~3.52 (m, 7H), 3.74 (s, 1H), 4.63~4.79 (m, 1H), 5.56~7.19 (m, 5H), 8.05 (br s, 1H)	mp. 135~137° [α] _D ²⁵ -39.5 ± 0.5 (C, 1.004)	計算値: C, 60.11; H, 8.12; N, 21.34 実測値: C, 60.12; H, 8.10; N, 21.28
12b-xxx v	(S) B (2)			-R ₃ —C ₆ H ₄ —C ₆ H ₄ —R ₄	0.78 (t, 3H, J = 7Hz), 0.875 (t, 2H, J = 7Hz), 1.05~2.28 (m, 16H), 2.23 (s, 3H), 2.30~3.06 (m, 2H), 3.06~3.52 (m, 4H), 4.85~5.02 (m, 1H), 6.75~6.95 (m, 2H), 7.05~7.32 (m, 4H), 7.97 (s, 1H)		

実施例 8



1) 工程式(Ⅲ)の第1工程に従い、S-及びR-ホモフェニルアラニンからのアミノ基をtブトキシカルボニル基で保護して、カルボン酸をアミ

ドにする。

ジ-*t*-ブチルジカルボネート無水物 1.35g とトリエチルアミン 0.9mLを*t*-(+)-ホモフェニルアラニン 1.0g のジオキサン 5mLと水 5mLの懸濁液に加えて、室温で4時間搅拌する。稀塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮してN-BOC-ホモフェニルアラニンを定量的に得る。

上記油状物質をテトラヒドロフラン 1.0mLに溶かし、N-メチル-*o*-トルイジン 1.86g、1-ヒドロキシベンソトリアゾール 0.1g とN,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド 1.60g のテトラヒドロフラン 1.0mL溶液に室温で加える。一夜放置後、結晶を滤過して除去し、滤液を減圧下に濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶解して、稀塩酸、及び水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に濃縮する。残渣をシリカゲル 3.0g を用いたフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 3:2)で精製して 1.15g (53.6%) の油状物質 [14b]を得る。

$[\alpha]_D^{25} = 2.8$

$[\alpha]_D^{25} + 31.9 (c, 1.016; \text{CHCl}_3)$

IR ν_{max} (フィルム): 3320, 1713, 1655 cm^{-1}

NMR δ (CDCl_3):

1.42 および 1.43 (9 H, two s),
1.75 (2 H, s),
2.20 および 2.22 (3 H, two s),
2.45 (2 H, s),
3.18 および 3.20 (3 H, two s),
4.08 および 4.37 (1 H, two s),
5.30 (1 H, d, $J = 10 \text{ Hz}$),
6.9 ~ 7.3 (9 H)

R-体 [14a] も同様に合成する。

2) 第2工程に従い、保護基 BOC をはずし、目的とするウレタン及びアミド化合物を得る。

トリフルオロ酢酸 2 mL を上記の [14a] の塩化メチレン 2 mL 溶液に加え、室温で 2 時間攪拌する。炭酸ソーダ水溶液を注意しながら加えアルカリ性

にする。混合物を塩化メチレンで抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して油状物質 65.5 mg (77.5%) を得る。

NMR δ (CDCl_3): 1.75 (2 H, s),

2.15 および 2.19 (3 H, two s),

2.50 (2 H, s),

3.15 および 3.18 (3 H, two s),

3.0 ~ 3.3 (1 H, s),

6.9 ~ 7.3 (9 H)

3) 得られたアミンとイソシアナート化合物を下記の一般法を用いてウレタン化合物を合成する。

1.2 当量のイソシアナート化合物を上記アミンのトリエチルアミンと N, N' -ジメチルホルムアミド溶液に加え、2 時間室温に放置する。水を加えて、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して目的化合物 [15a] を得る。得られた化合物の物理定数を表 10 に示す。

す。

4) 得られたアミンとカルボン酸のクロリドを下記の一般法を用いてアミド化合物を合成する。

1.2 当量の酸クロリドを上記アミン、及びトリエチルアミンの塩化メチレン溶液を室温で一夜放置する。稀塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下に留去して得られる残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して目的のアミド化合物 [15a] [15b] を得る。

得られた化合物の物理定数を表 10 に示す。

同様にして得られた化合物の物理恒数を表 10 に示す。

(以下余白)

表 1.0

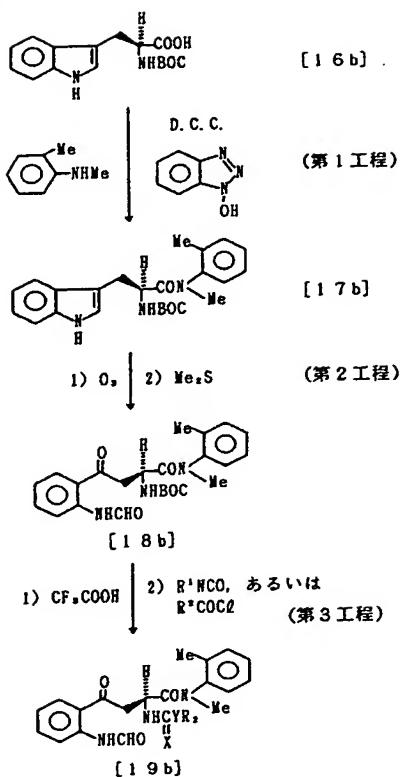
化合物 No	構造		收率 %	mp °C	[α] _D (CHCl ₃ , (C)	IR (CHCl ₃ , ν_{max} cm ⁻¹	'H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)		元素分析值
	R.S	X=CYR ₂							
15a-i	R		89.9	141-3	-64.9 (0.992)	3350, 1701 1628, 1538	1.6~2.1(2H, m), 2.23b ^{1/2} 0.33(3H, 2s), 2.2~2.7(2H, m), 3.24b ^{1/2} 0.27(3H, 2s), 4.42b ^{1/2} 0.64(1H, 2s), 6.85~7.0(2H, m), 7.1~7.4(10H, 7.79(1H, s)	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ ·0.05CHCl ₃ , 計算値: C, 68.08; H, 5.94; C ₆ , 9.23; N, 9.51 実測値: C, 67.91; H, 6.02; C ₆ , 9.04; N, 9.73	
15b-i	S		90.4	141-3	+67.8 (0.989)	3350, 1701 1628, 1538	1.6~2.1(2H, m), 2.23b ^{1/2} 0.33(3H, 2s), 2.2~2.7(2H, m), 3.24b ^{1/2} 0.27(3H, 2s), 4.42b ^{1/2} 0.64(1H, 2s), 6.85~7.0(2H, m), 7.1~7.4(10H, 7.79(1H, s)	C ₁₁ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ , 計算値: C, 69.20; H, 6.04; C ₆ , 9.68; N, 8.13 実測値: C, 68.63; H, 6.00; C ₆ , 7.78; N, 9.56	
15a-ii	R		93.9	油		3350, 1700 1625, 1547	1.82(2H, m), 2.21b ^{1/2} 0.23(3H, 2s), 2.52 (2H, m), 3.26b ^{1/2} 0.29(3H, 2s), 4.49b ^{1/2} 4.72(1H, 2s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.9~ 7.4(11H, 7.71(1H, s)	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₂ ·0.05CHCl ₃ , 計算値: C, 73.69; H, 6.90; N, 9.88 実測値: C, 73.77; H, 7.05; N, 10.01	
15b-ii	S		80.5	油	+32.0 (1.184)	3350, 1700 1625, 1547	1.82(2H, m), 2.21b ^{1/2} 0.23(3H, 2s), 2.52 (2H, m), 3.26b ^{1/2} 0.29(3H, 2s), 4.49b ^{1/2} 4.72(1H, 2s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.9~ 7.4(11H, 7.71(1H, s)	C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₂ , 計算値: C, 75.15; H, 7.02; N, 10.11 実測値: C, 75.16; H, 6.95; N, 10.17	
15a-iii	R		95.0	油	-29.6 (1.182)	3350, 1705 1620, 1553	1.88(2H, m), 2.26b ^{1/2} 0.38(3H, 2s), 2.52 (2H, m), 3.29b ^{1/2} 0.32(3H, 2s), 4.45b ^{1/2} 4.69(1H, 2s), 6.94(2H, m), 7.1~7.4(8H), 7.50(2H, m), 8.11(1H, s)	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ ·0.05CHCl ₃ , 計算値: C, 64.92; H, 5.67; F, 13.44; N, 9.07 実測値: C, 64.75; H, 5.38; F, 13.74; H, 8.98	
15b-iii	S		73.0	油	+47.1 (1.324)	3350, 1705 1620, 1553	1.88(2H, m), 2.26b ^{1/2} 0.38(3H, 2s), 2.52 (2H, m), 3.29b ^{1/2} 0.32(3H, 2s), 4.45b ^{1/2} 4.69(1H, 2s), 6.94(2H, m), 7.1~7.4(8H), 7.50(2H, m), 8.11(1H, s)	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ , 計算値: C, 65.63; H, 5.73; F, 12.46; H, 9.18 実測値: C, 65.83; H, 5.59; F, 13.72; H, 8.79	

表 1.0 (続き)

化合物 No	構造		收率 %	mp °C	[α] _D (CHCl ₃ , (C)	IR (CHCl ₃ , ν_{max} cm ⁻¹	'H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)		元素分析値
	R.S	X=CYR ₂							
15b-iv	S		81.6	157-9	+82.4 (1.026)	3350, 1704 1628, 1536	1.6~2.1(2H, m), 2.25b ^{1/2} 0.38(3H, 2s), 2.2~2.7(2H, m), 3.27b ^{1/2} 0.30(3H, 2s), 4.37b ^{1/2} 0.59(1H, 2s), 6.8~7.4(11H), 7.45(1H, m), 7.85(1H, s)	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ , 計算値: C, 63.82; H, 5.36; C ₆ , 15.07; N, 8.93 実測値: C, 62.97; H, 5.31; C ₆ , 15.67; N, 8.83	
15a-v	R		66.0	140-141	-28.3 (1.025)	3460, 1642 1540	1.95(2H, m), 2.24(3H, s), 2.54(2H, m), 3.24 b ^{1/2} 0.27(3H, 2s), 4.71b ^{1/2} 0.86(1H, 2s), 6.9~7.3(10H), 7.5~7.65(2H, m), 9.89(1H, s)	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ , 計算値: C, 76.21; H, 6.40; N, 9.87 実測値: C, 75.89; H, 6.35; N, 9.93	
15b-vi	S		98.5	油	+42.1 (1.089)	3270, 1701 1654, 1508	1.90(2H, m), 2.24(3H, s), 2.52(2H, m), 3.23 b ^{1/2} 0.24(3H, 2s), 4.59b ^{1/2} 0.86(1H, 2s), 7.0~7.6(12H), 7.82(1H, s)	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ , 計算値: C, 65.94; H, 5.31; C ₆ , 15.57; N, 6.15 実測値: C, 66.13; H, 5.62; C ₆ , 14.15; N, 6.22	

特開平3-294253 (30)

実施例 9



N, 10.31

実測値: C, 70.68; H, 7.20;

N, 10.32

2) 工程式(IV)の第2工程に従い、オゾンによりインドール環を開環する。 Me_2S で還元的にオゾニドを分解する。

オゾン化した酸素ガスを[17b]20.0gのメタノール溶液に-70°Cで導入する。カッ色溶液に変化した後徐々に無色に変わり、少し青味がかったところでオゾンの導入を止める。ジメチルスルフィド20mLを加え、0°Cで1時間、室温で3時間攪拌する。ヨードデンプン紙に反応しない事を確かめて、減圧下に濃縮する。残渣をシリカゲル450g用いたフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製して油状物質[18b]11.7g(54.2%)を得る。

$[\alpha]_D^{25} -106.6$ (c, 1.002; MeOH)

IR ν max(nujol): 3290, 1705, 1654, 1513, 1165 cm^{-1}

1) $N - Boc - L - リブトファン$ [16b]をアミド[17b]にする。実施例8、1)の後半部と同様に行なった。収率56.8%、mp 138°C、
 $[\alpha]_D^{25} +47.3$ (c, 1.066; $CHCl_3$)

IR ν max(nujol): 3320, 1694, 1648 cm^{-1}

NMR δ ($CDCl_3$): 0.84, 0.94 および 1.36 (9H, three s), 1.76,

2.16 および 2.19 (3H, three s), 2.68~3.30 (2H), 3.09, 3.15 および 3.21 (3H, three s), 4.32 および 4.62 (1H, two s), 5.05 (0.5H, m), 5.32 (0.5H, d, $J=10Hz$), 5.95 (0.5H, d, $J=8Hz$), 6.56~7.40 (8.5H), 7.95~8.15 (1H)

元素分析 (C, H, N, Oとして)

計算値: C, 70.74; H, 7.17;

NMR δ ($CDCl_3$): 1.33,

1.36 および 1.46 (9H, three s), 2.53 および 2.36 (3H, two s), 3.10 (1H, m), 3.23 および 3.24 (3H, two s), 3.48 (1H, s), 4.64 (1H, s), 5.18 (1H, s), 7.04 (1H, t, $J=6Hz$), 7.18~7.42 (4H), 7.54 (2H, q, $J=7Hz$), 8.42~8.54 (1H), 8.66~9.02 (1H), 10.89 および 11.43 (1H, two s)

元素分析 (C, H, N, O, + 0.2 $CHCl_3$ として)

計算値: C, 62.75; H, 6.35;

N, 9.07

実測値: C, 62.90; H, 6.45;

N, 9.38

3) 工程式(IV)の第3工程に従い保護基Bocをはずし、目的のウレタンとアミドを得る。実施

特開平3-294253 (31)

例8の2)と同様に行なったがトリフルオロ酢酸処理後、アミンのトリフルオロ酢酸塩として単離し、イソシアナート又は酸クロリドの存在下に遊離アミンとして反応する。

得られたS体の化合物[19b]の物理定数を表11-1に示す。

4) N-Boc-D-トリプトファン[16a]を出発物質として、実施例8の1)と同様にして、[17b]の鏡像異性体[17a]を得た。

収率: 64.1%

mp.: 139~141°C

$[\alpha]_D^{25} = -45.0$ (c, 1.146; CHCl₃)

元素分析 (C, H, N, O, として)

計算値: C, 70.74; H, 7.17;

N, 10.31

実測値: C, 70.44; H, 7.17;

N, 10.34

5) [17a]を実施例8の2)と同様にして、[18b]の鏡像異性体[18a]を得た。

収率: 57.2%

$[\alpha]_D^{25} = +75.8$ (c, 1.039; CHCl₃)

元素分析 (C, H, N, O, として)

計算値: C, 65.05; H, 6.69;

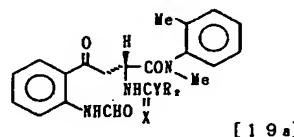
N, 9.48

実測値: C, 65.02; H, 6.71;

N, 9.49

6) [18a]を実施例9の3)と同様にして、下記一般式で示されるR体の化合物[19a]を得た。

一般式:



得られた化合物[19a]の物理定数を表11-

2に示す。

IRと¹H-NMRは、表11-1に示したそれぞれの鏡像異性体のそれらのものと一致した。

(以下余白)

表 11-1

化合物 No	CYR: X	収率 %	mp °C	$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl ₃) (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
19b-i		72.7	油	+53.9 (1.010)	3360, 1700 1630, 1525	2.20(3H, s), 2.9~3.5(2H, m), 3.26bJd3.29 (3H, 2s), 4.88bJd5.05(1H, 2s), 6.95 (2H, s), 7.1~7.7(8H), 8.36(1H, d, J=5Hz), 8.68(1H, d, J=8Hz), 11.28(1H, s)	C, 65.05; H, 6.69; N, 9.48; 計算値: C, 62.09; H, 5.01; C, 9.13; H, 11.10 実測値: C, 61.82; H, 4.94; C, 8.95; H, 11.09
19b-ii		80.4	油	+72.8 (1.050)	3360, 1701 1631, 1584 1528	2.32bJd2.34(3H, 2s), 3.29bJd3.31(3H, 2s), 4.86bJd5.05(1H, 2s), 6.97(1H, s), 7.1~7.6(6H), 7.75~8.0(2H, m), 8.38 (1H, d, J=10Hz), 8.69(1H, d, J=10Hz), 11.28(1H, s)	C, 65.05; H, 6.69; N, 9.48; 計算値: C, 58.66; H, 4.55; C, 14.29; H, 10.50 実測値: C, 58.58; H, 4.62; C, 14.37; H, 10.55
19b-iii		84.9	油	+13.6 (1.064)	3360, 1700 1630, 1522	2.29bJd2.33(3H, 2s), 2.10(1H, m), 3.27 bJd3.30(3H, 2s), 3.45(1H, m), 3.75bJd 3.79(3H, 2s), 4.85bJd5.00(1H, 2m), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.9 ~7.6(8H), 8.34(1H, d, J=8Hz), 8.67(1H, d, J=8Hz), 11.33(1H, s)	C, 65.05; H, 6.69; N, 9.48; 計算値: C, 65.70; H, 5.72; H, 11.23 実測値: C, 65.85; H, 5.72; H, 11.43
19b-iv		84.6	油	+9.9 (0.995)	3360, 1700 1647, 1520	2.27, 2.28, 2.31bJd2.33(6H, 4s), 3.08 (1H, m), 3.27bJd3.29(3H, 2s), 3.46(1H, m), 4.86bJd5.02(1H, 2m), 6.82(1H, d, J=8Hz), 6.9~7.6(9H), 8.35(1H, d, J=10Hz), 8.70(1H, d, J=10Hz), 11.33(1H, s)	C, 65.05; H, 6.69; N, 9.48; 計算値: C, 68.18; H, 5.93; H, 11.76 実測値: C, 68.25; H, 6.00; H, 11.79
19b-v		83.4	油	+37.4 (1.110)	3360, 1700 1630, 1595 1523	2.21bJd2.33(2H, 2s), 3.10(1H, m), 3.29 bJd3.31(2H, 2s), 3.45(1H, m), 4.87bJd 5.03(1H, 2m), 6.9~7.6(9H), 7.72(1H, m), 8.25(1H, d, J=10Hz), 8.69(1H, d, J=10Hz), 11.30(1H, d, J=10Hz)	C, 65.05; H, 6.69; N, 9.48; 計算値: C, 62.96; H, 5.08; C, 7.78; H, 11.28 実測値: C, 62.77; H, 5.12; C, 7.63; H, 11.28

表 1.1-1 (続き)

化合物 No	CYR: X	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
19b-vi		83.1	油	+44.7 (1.064)	3360, 1701 1630, 1520	2.32 δ 0.2, 3.4 (3H, 2s), 3.10 (1H, m), 2.30 δ 0.3, 3.3 (3H, 2s), 3.45 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.88 δ 0.5, 0.8 (1H, 2m), 6.96 (1H, m), 7.1 ~ 7.7 (8H), 7.95 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 10Hz), 8.68 (1H, d, J = 10Hz), 11.30 (1H, d, J = 8Hz)	$C_{14}H_{17}F_3N_2O$ 計算値: C, 61.59; H, 4.79; F, 10.82; N, 10.64 実測値: C, 61.45; H, 4.70; F, 10.60; N, 10.56
19b-vii		78.7	油	+65.6 (1.191)	3360, 1701 1632, 1522	2.35 (3H, s), 3.01 (1H, m), 2.20 δ 0.3, 3.1 (3H, 2s), 3.45 (1H, m), 4.90 δ 0.5, 1.0 (1H, 2m), 6.7 ~ 7.6 (9H), 8.10 (1H, d, J = 10Hz), 8.36 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 10Hz), 11.30 (1H, s)	$C_{14}H_{17}F_3N_2O$ 計算値: C, 61.59; H, 4.79; F, 10.82; N, 10.64 実測値: C, 61.12; H, 4.68; F, 11.59; N, 10.55
19b-viii		79.6	油	+10.3 (1.048)	3365, 1700 1655, 1514	2.26, 2.27 δ 0.2, 3.2 (6H, 3s), 3.06 (1H, m), 3.24 δ 0.3, 2.7 (3H, 2s), 3.46 (1H, m), 4.89 δ 0.5, 0.0 (1H, 2m), 6.45 (1H, d, J = 8Hz), 6.90 ~ 7.6 (9H), 8.32 (1H, d, J = 10Hz), 8.68 (1H, d, J = 10Hz), 11.32 (1H, d, J = 8Hz)	$C_{14}H_{17}N_2O_2S$ 計算値: C, 67.90; H, 5.91; N, 11.71 実測値: C, 67.87; H, 5.93; N, 11.74
19b-ix		69.1	油	-20.5 (1.187)	3270, 1701 1654, 1508	2.22 δ 0.2, 3.4 (3H, 2s), 3.13 (1H, m), 3.27 δ 0.3, 2.9 (3H, 2s), 3.52 (1H, m), 5.07 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.15 ~ 7.6 (8H), 7.82 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 8Hz), 11.34 (1H, s)	$C_{14}H_{17}N_2O_2S$ 計算値: C, 60.95; H, 4.52; S, 13.84; N, 8.20 実測値: C, 60.19; H, 4.54; S, 13.41; N, 8.25

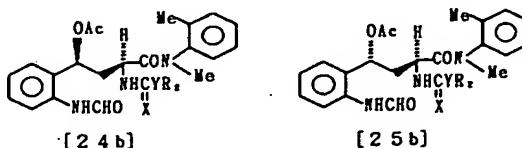
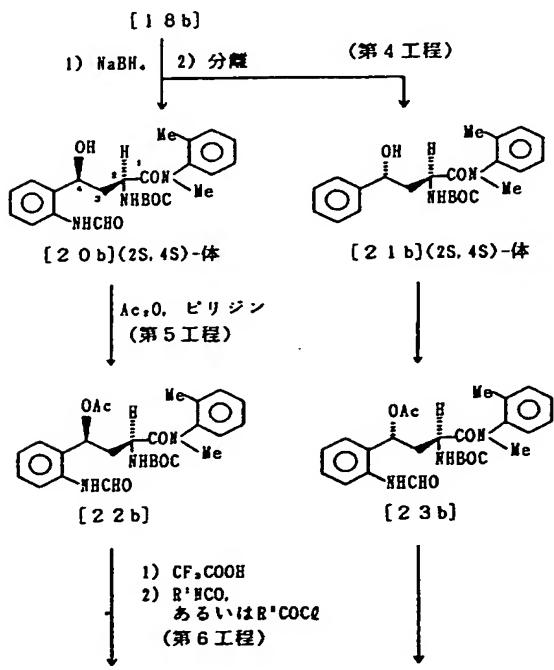
表 1.1-2

化合物 No	CYR: X	收率 %	$[\alpha]_D$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
19a-i		90.7	-63.2 (0.938)			$C_{14}H_{17}N_2O_2S$ 計算値: C, 63.35; H, 5.11; S, 7.19; N, 11.37 実測値: C, 62.05; H, 5.04; S, 7.65; N, 11.14
19a-ii		81.7	-81.3 (1.370)			$C_{14}H_{17}N_2O_2S$ 計算値: C, 59.21; H, 4.59; S, 13.44; N, 10.62 実測値: C, 58.62; H, 4.68; S, 13.78; N, 10.54
19a-iii		89.0	-13.3 (1.024)			$C_{14}H_{17}N_2O_2S$ 計算値: C, 66.28; H, 5.78; N, 11.47 実測値: C, 66.09; H, 5.92; N, 11.50
19a-iv		87.6	-10.5 (0.949)			$C_{14}H_{17}N_2O_2S$ 計算値: C, 68.63; H, 5.97; N, 11.86 実測値: C, 68.28; H, 6.06; N, 11.94
19a-v		93.9	-40.9 (1.130)			$C_{14}H_{17}N_2O_2S$ 計算値: C, 63.35; H, 5.11; S, 7.19; N, 11.37 実測値: C, 62.53; H, 5.10; S, 7.34; N, 11.24
19a-vi		87.3	-45.9 (0.975)			$C_{14}H_{17}F_3N_2O_2S$ 計算値: C, 60.97; H, 4.85; F, 10.71; N, 10.53 実測値: C, 61.08; H, 4.87; F, 10.26; N, 10.47

表 1.1-2 (続き)

化合物 No.	CYB: X	收率 %	$[\alpha]_D$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
19a-vb	CF ₃ - 	67.0	-61.4 (1.081)			C ₁₁ H ₁₂ F ₃ N ₂ O ₂ 計算値: C, 61.59; H, 4.79; F, 10.82; N, 10.64 実測値: C, 61.31; H, 4.92; F, 10.74; N, 10.78
19a-vb	CH ₃ - 	83.9	-6.0 (1.077)			C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ ·0.2H ₂ Oとして 計算値: C, 68.11; H, 6.01; N, 11.77 実測値: C, 68.05; H, 6.13; N, 11.68
19a-x	CF ₃ - 	86.6	-3.4 (1.061)	2315, 1701 1650, 1521 1512	2.18, 2.20および2.27(3H, 3s), 2.88~3.86 (2H), 3.22および3.24(2H, 2s), 5.43および 5.58(1H, 2m), 6.95~9.05(15H), 10.70~11.50(1H)	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ N ₂ O ₂ S 計算値: C, 59.77; H, 4.64; F, 10.50; N, 10.33; S, 5.91 実測値: C, 59.68; H, 4.73; F, 10.71; N, 10.50; S, 5.88

実施例 1.0



1) 工程式IVの第4工程に従い、ケトン体を還元し二種の異性体を得る。

水素化ホウ素ナトリウム 1.1gを少しづつ、実施例9、2)で調製したケトン[18b] 11.0gのメタノール溶液に氷冷下に加える。混合物を2時間0°Cで攪拌する。稀塩酸、次いで水を加えて、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2)で分離精製して、二種の異性体[20b] (2S, 4S)-体 7.41g (67.1%) と [21b] (2S, 4R)-体 2.51g (22.7%)を得る。

[20b]:

$[\alpha]_D^{25} + 13.5$ (c, 1.000; CHCl_3)

IR $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$: 3230, 3330, 1687, 1656, 1500 cm^{-1}

NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.45, 1.46 および 1.48 (9H, three s), 1.5~2.1 (2H, m), 2.17, 2.20 および 2.22 (3H, three s), 3.18 および 3.21 (3H, two s), 4.27 および 4.60 (2H, two m), 5.6~6.0 (1H), 6.95~7.5 (8H), 8.15~9.20 (3H)

元素分析 (C, H, N, O, + 1/2H₂O として)

計算値: C, 63.98; H, 7.38;

N, 9.32

実測値: C, 64.23; H, 7.14;

N, 8.21

[21b]:

$[\alpha]_D^{25} + 48.8$ (c, 1.008; CHCl_3)

ジン 5 mL を一夜室温で放置し、次いで水に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、抽出物を稀塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去する。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) で精製して [21b] 352 mg (88.5%) を得る。

IR $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$: 3430, 3300, 1700, 1654 cm^{-1}

NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$:

1.39 および 1.41 (9H, two s), 1.71, 1.73 および 1.75 (3H, three s), 2.1~2.45 (2H, m), 2.23 および 2.32 (3H, two s), 3.19, 3.20 および 3.21 (3H, three s), 4.28 および 4.60 (1H, two s), 5.60 (1H, m), 5.59 (1H, t, $J = 10 \text{ Hz}$),

IR $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$: 3430, 3330, 1687, 1655 cm^{-1}

NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$:

1.42 および 1.43 (9H, two s), 1.85~2.10 (2H, m), 2.12, 2.15 および 2.18 (3H, three s), 3.18, 3.19 および 3.23 (3H, three s), 3.95~4.72 (2H), 5.63 (1H, m), 6.9~7.3 (8H), 8.00~8.64 (2H), 9.0~9.25 (1H, m)

元素分析 (C, H, N, O, + 1/20 CHCl_3 として)

計算値: C, 64.55; H, 6.99;

N, 9.39

実測値: C, 64.43; H, 6.95;

N, 9.39

2) 工程式IVの第5工程に従いアセチル化する。

異性体 [20b] 363 mg、無水酢酸 0.5 mL とビリ

7.1~7.5 (7H),
7.83 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
8.35~8.6 (2H, m)

元素分析 (C, H, N, O, + 1/10 CHCl_3 として)

計算値: C, 63.26; H, 6.73;

N, 8.48

実測値: C, 63.20; H, 6.74;

N, 8.44

異性体 [23b] も同様に合成する。

収率 89.9%

IR $\nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$: 3430, 3280, 1700, 1654 cm^{-1}

NMR $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1.39,

1.41 および 1.42 (9H, three s), 1.92~2.2 (2H, m), 1.98, 1.99 および 2.02 (3H, three s), 2.11, 2.12 および 2.13 (3H, three s), 3.16,

3.19 および 3.21 (3H, three s),
3.8~4.2 (1H, s), 5.32 (1H, s),
5.74 (1H, s), 6.9~7.4 (6H),
7.84 (1H, s), 8.39 (1H, s),
8.96 (1H, s)

元素分析 (C₂₁H₂₂N₂O₂ · 0.15CHCl₂,
として)

計算値: C, 62.63; H, 6.66;

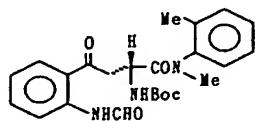
N, 8.38

実測値: C, 62.79; H, 6.71;

N, 8.39

3) 実施例8、2)ひきつづき3)または4)と
同様に行い、化合物[24]および[25]を得た。
結果を表12-1に示す。

4) 実施例9の5)で得られた式:



N, 9.45

5) [20a]および[21a]をそれぞれ実施例1
0の2)と同様にアセチル化し、[22a]((2R,
4R)-体)および[23a]((2R, 4S)-体)を得
た。

[22a]:

収率: 76.4%

$[\alpha]_{D}^{25} = -57.6$ (c, 1.014; CHCl₂)

元素分析 (C₂₁H₂₂N₂O₂として)

計算値: C, 64.58; H, 6.88;

N, 8.69

実測値: C, 64.14; H, 6.96;

N, 8.74

[23a]:

収率: 85.1%

$[\alpha]_{D}^{25} = -29.0$ (c, 1.013; CHCl₂)

元素分析 (C₂₁H₂₂N₂O₂として)

計算値: C, 64.58; H, 6.88;

N, 8.69

で示される化合物[18a]を実施例10の1)と同
様にして還元し、二種の異性体[20a]((2R,
4R)-体)および[21a]((2R, 4S)-体)を得
る。

[20a]:

収率: 65.3%

$[\alpha]_{D}^{25} = -15.9$ (c, 1.016; CHCl₂)

元素分析 (C₂₁H₂₂N₂O₂として)

計算値: C, 65.29; H, 7.08;

N, 9.52

実測値: C, 65.07; H, 7.20;

N, 9.59

[21a]:

収率: 20.2%

$[\alpha]_{D}^{25} = -49.7$ (c, 1.013; CHCl₂)

元素分析 (C₂₁H₂₂N₂O₂として)

計算値: C, 65.29; H, 7.08;

N, 9.52

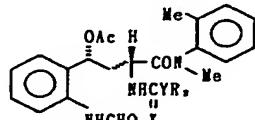
実測値: C, 65.31; H, 7.16;

実測値: C, 64.23; H, 6.91;

N, 8.86

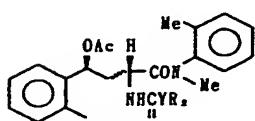
6) 実施例10の3)と同様にして、[22a]お
よび[23a]からそれぞれ下記一般式[24a]およ
び[25a]で示される化合物を得た。

一般式:



[24a]

一般式:



[25a]

結果を表12-2に示す。

表 12-1

化合物 No.	CYR. X	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D^2$ CHCl ₃ (C)	IR (Nujol) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析值
24b-i		70.7	193-194 (\pm 5)	+143.6 (1.246)	3410, 3270, 1722, 1698, 1643, 1536	1.69, 1.70 δ 1.74 (3H, 3s), 1.5~2.3 (2H), 2.32, 2.34 δ 2.37 (3H, 3s), 3.20, 3.22 δ 3.26 (3H, 3s), 4.54 δ 4.78 (1H, 2d, J=8Hz), 5.6~5.8 (1H, m), 6.55 (1H, m), 7.0~7.9 (13H), 8.3~8.9 (2H)	$C_{14}H_{11}Cl_2N_2O$ 計算値:C, 62.62; H, 5.44; C2, 6.60; N, 10.43 実測値:C, 62.68; H, 5.50; C2, 6.7; N, 10.49
24b-ii		71.6	190 (\pm 5)	+131.3 (1.160)	3400, 3270, 1721, 1700, 1643, 1540	1.69, 1.70 δ 1.75 (3H, 3s), 1.5~2.2 (2H), 1.35, 1.36 δ 1.37 (3H, 3s), 3.21, 3.23 δ 3 3.28 (3H, 3s), 4.55 δ 4.79 (1H, 2d, J=8Hz), 5.6~5.8 (1H), 6.58 (1H, m), 6.89 (1H, m), 7.0~7.5 (10H), 7.64 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.55~8.8 (8H)	$C_{14}H_{11}Cl_2N_2O$ 計算値:C, 62.62; H, 5.44; C2, 6.60; N, 10.43 実測値:C, 62.38; H, 5.48; C2, 6.78; N, 10.43
24b-iii		71.6	177-178 (\pm 5)	+148.3 (1.112)	3350, 1732, 1678, 1643	1.68, 1.70 δ 1.74 (3H, 3s), 1.45~2.2 (2H), 2.36 δ 2.39 (3H, 2s), 3.21, 3.26 δ 3.28 (3H, 3s), 4.50 δ 4.72 (1H, 2s), 5.55~5.80 (1H, m), 6.64 (1H, m), 7.0~7.5 (10H), 7.58 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.5~8.7 (1H, m)	$C_{14}H_{11}Cl_2N_2O$ 計算値:C, 58.85; H, 4.94; C2, 12.41; N, 9.80 実測値:C, 58.71; H, 4.98; C2, 12.65; N, 9.82
24b-iv		65.0	150-152 (\pm 5)	+115.9 (1.081)	3400, 3230, 1721, 1698, 1643, 1545	1.70, 1.71 δ 1.75 (3H, 3s), 1.5~2.2 (2H), 2.32 δ 2.35 (3H, 2s), 3.21 δ 3 3.27 (3H, 2s), 3.75 δ 3.76 (3H, 2s), 4.60 δ 4.85 (1H, 2m), 5.67 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=8Hz), 6.82 (1H, m), 6.90~ 7.80 (11H), 8.36 (1H, m), 8.5~8.9 (1H)	$C_{16}H_{15}NO$ 計算値:C, 65.40; H, 5.06; N, 10.52 実測値:C, 65.30; H, 5.99; N, 10.49
24b-v		72.4	179-180 (\pm 5)	+111.1 (1.006)	3400, 3270, 1720, 1700, 1642, 1549	1.70, 1.72 δ 1.76 (3H, 3s), 1.5~2.2 (2H, m), 2.27 δ 2.28 (3H, 2s), 2.33 δ 3 2.36 (3H, 2s), 3.20 δ 3.26 (3H, 2s), 4.58 δ 4.86 (1H, 2d, J=10Hz), 5.6~5.8 (1H), 6.33 (1H, m), 6.73 (1H, m), 7.0~7.5 (1H), 7.68 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.5~8.9 (1H)	$C_{14}H_{13}NO$ 計算値:C, 67.43; H, 6.24; N, 10.85 実測値:C, 66.91; H, 6.15; N, 10.78

表 12-1 (続き)

化合物 No.	CYR. X	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D^2$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
24b-vi		63.6	195	+124.0 (0.979)	3400, 3270, 1720, 1700, 1643, 1547 (Nujol)	1.69, 1.71 δ 1.75 (3H, 3s), 1.45~2.2 (2H), 2.36 δ 2.38 (3H, 2s), 3.23, 3.26 δ 3.30 (3H, 3s), 4.55 δ 4.81 (1H, 2s), 5.68 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.0~7.7 (12H), 7.8~8.8 (3H)	$C_{16}H_{11}F_3N_2O$ 計算値:C, 61.05; H, 5.12; F, 9.99; N, 9.82 実測値:C, 60.56; H, 5.08; F, 9.94; N, 9.85
24b-vii		60.9	224-225 (\pm 5)	+129.1 (1.084)	3400, 3270, 1722, 1699, 1642, 1534 (Nujol)	1.69, 1.70 δ 1.75 (3H, 3s), 1.45~2.3 (2H), 2.36 δ 2.38 (3H, 2s), 3.22, 3.26 δ 3.29 (3H, 3s), 4.53 δ 4.77 (1H, 2d, J=10Hz), 5.68 (1H, m), 6.70 (1H, m), 7.0~ 7.5 (12H), 7.58 (1H, m), 7.7~8.1 (1H), 8.38 (1H, s), 8.5~8.8 (1H)	$C_{16}H_{11}F_3N_2O$ 計算値:C, 61.05; H, 5.12; F, 9.99; N, 9.82 実測値:C, 60.84; H, 5.17; F, 9.68; N, 9.82
24b-viii		68.7	油	+168.7 (1.239)	3370, 3230, 1733, 1689 1643 (Nujol)	1.32, 1.40 δ 1.47 (2H, 3s), 1.8~2.3 (2H), 2.30, 2.31 δ 2.33 (3H, 3s), 3.23, 3.25 δ 3.26 (3H, 3s), 4.88 δ 5.11 (1H, 2L, J=10Hz), 5.54~ 5.80 (1H, m), 6.8~7.5 (13H), 7.65 (1H, m), 7.95 (1H, m), 8.25~8.50 (1H), 9.90~10.25 (1H)	$C_{26}H_{21}NO_2$ 計算値:C, 63.57; H, 5.34; N, 9.75 実測値:C, 63.39; H, 5.43; N, 9.71
25b-i		72.9	油	+63.5 (1.017)	3360, 1730, 1693, 1631 1597, 1540	1.97, 1.98 δ 1.99 (3H, 3s), 1.8~2.55 (2H), 2.15, 2.19 δ 2.21 (3H, 3s), 3.20, 3.23, 3.24 δ 3.27 (3H, 4s), 4.1~4.6 (1H), 5.92 (1H, m), 6.80~7.40 (12H), 6.9~7.4 (8H), 7.55 (1H, m), 8.25~8.52 (1H), 8.75~8.94 (1H)	$C_{14}H_{11}Cl_2N_2O$ 計算値:C, 62.62; H, 5.44; C2, 6.60; N, 10.43 実測値:C, 62.60; H, 5.60; C2, 6.62; N, 10.19
25b-ii		71.7	油	+57.7 (1.001)	3380, 1720, 1693, 1632 1595, 1542	1.98 δ 2.01 (3H, 2s), 1.9~2.4 (2H), 2.15, 2.18 δ 2.24 (3H, 3s), 3.23, 3.26 δ 3.20 (3H, 3s), 4.1~4.6 (1H), 5.92 (1H, m), 6.8~7.6 (12H), 8.22 δ 8.50 (1H, 2d, J=12Hz), 8.7~8.95 (1H)	$C_{14}H_{11}Cl_2N_2O$ 計算値:C, 62.62; H, 5.44; C2, 6.60; N, 10.43 実測値:C, 62.75; H, 5.59; C2, 6.70; N, 10.39

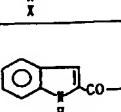
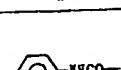
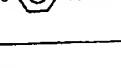
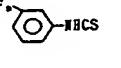
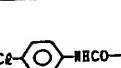
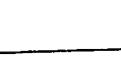
表 12-1 (続巻)

化合物 No.	CYR, X	収率 %	mp °C	$[\alpha]_D^{\circ}$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
25b-iii		68.2	油	+63.6 (1.002)	3360, 1725, 1695, 1632, 1590, 1535	1.99, 2.00, 2.02 (3H, 3s), 1.9~2.5 (2H), 2.17, 2.24, 2.27 (3H, 3s), 3.22, 3.27, 3.31 (3H, 3s), 4.1~4.6 (1H, 4s), 5.94 (1H, m), 6.8~7.8 (12H), 8.20, 8.50 (1H, 2d, J=11Hz), 8.7~8.95 (1H, m)	$C_{11}H_{12}NO_2 \cdot 0.1C_6H_6$ 計算値: C, 59.30; H, 4.98; C ₆ , 12.24; N, 9.67 実測値: C, 59.29; H, 5.17; C ₆ , 11.86; N, 9.43
25b-iv		76.9	油	+52.4 (1.002)	3360, 1722, 1692, 1632, 1550	1.98, 1.97, 2.01, 2.02 (3H, 3s), 1.9~2.4 (2H), 2.15, 2.21 (3H, 3s), 2.27, 2.28 (3H, 3s), 2.20, 2.21, 2.24, 2.27 (3H, 4s), 4.1~4.6 (1H), 5.89 (1H, m), 6.81 (1H, m), 6.95~7.3 (11H), 7.61 (1H, m), 8.2~8.45 (1H), 8.8~9.1 (1H)	$C_{10}H_{12}NO_2$ 計算値: C, 67.43; H, 6.24; N, 10.85 実測値: C, 67.07; H, 6.38; N, 10.76
25b-v		81.4	油	+52.0 (1.011)	3370, 1720, 1695, 1632, 1560	1.98, 2.00, 2.02, 2.14 (2H, 2s), 1.9~2.5 (2H), 2.17, 2.21, 2.26 (3H, 3s), 2.23, 2.27, 2.32 (3H, 3s), 4.14~4.62 (1H), 5.94 (1H, m), 7.0~7.9 (13H), 8.28~8.92 (2H)	$C_{10}H_{12}F_4NO_2$ 計算値: C, 61.05; H, 5.12; F, 9.99; N, 9.82 実測値: C, 61.06; H, 5.37; F, 9.02; N, 9.85
25b-vi		69.7	油	+57.7 (1.010)	3430, 3290, 1734, 1693, 1642, 1541	1.95, 2.01, 2.05 (3H, 3s), 1.90~2.40 (2H), 2.10, 2.13, 2.20, 2.30 (3H, 4s), 2.22, 2.23, 2.25, 2.26 (3H, 3s), 4.35~4.83 (1H, m), 5.60~5.94 (1H, m), 6.80~7.45 (12H), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.76 (1H, m), 8.2~8.6 (1H), 8.88 (1H, m), 9.25~9.6 (1H)	$C_{12}H_{14}NO_2 \cdot 0.2C_6H_6$ 計算値: C, 69.11; H, 5.80; N, 10.23 実測値: C, 69.22; H, 6.00; N, 9.88

表 12-2

化合物 No.	CYR, X	収率 %	mp °C	$[\alpha]_D^{\circ}$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
24a-i		89.3	188~190 (ベンゼン)	-146.1 (0.909)	3360, 1695, 1634, 1598, 1540		$C_{10}H_{12}NO_2 \cdot 0.8C_6H_6$ 計算値: C, 65.71; H, 5.68; C ₆ , 5.91; N, 9.25 実測値: C, 65.70; H, 5.69; C ₆ , 5.63; N, 9.27
24a-ii		88.0	186~188 (エーテル)	-135.2 (1.001)	3360, 1697, 1633, 1595, 1540		$C_{11}H_{12}NO_2$ 計算値: C, 62.62; H, 5.44; C ₆ , 6.60; N, 10.43 実測値: C, 62.46; H, 5.46; C ₆ , 6.34; N, 10.41
24a-iii		88.9	176~178 (エーテル)	-161.3 (1.001)	3350, 1696, 1631, 1590, 1532		$C_{12}H_{14}NO_2$ 計算値: C, 58.85; H, 4.94; C ₆ , 12.41; N, 9.80 実測値: C, 58.63; H, 4.95; C ₆ , 12.40; N, 9.78
24a-iv		83.7	151~152 (ヘキサン)	-120.9 (1.016)	3360, 1692, 1632, 1602, 1542		$C_{11}H_{12}NO_2$ 計算値: C, 65.40; H, 6.06; N, 10.52 実測値: C, 65.02; H, 6.03; N, 10.50
24a-v		81.1	178~179 (エーテル)	-117.7 (1.008)	3360, 1695, 1635, 1550		$C_{12}H_{14}NO_2 \cdot 0.25B_6O$ 計算値: C, 66.84; H, 6.29; B, 10.75 実測値: C, 66.98; H, 6.24; B, 10.71
24a-vi		78.6	224~225 (エーテル)	-133.7 (1.004)	3360, 1698, 1632, 1604, 1542, 1528		$C_{10}H_{12}F_4NO_2$ 計算値: C, 61.05; H, 5.12; F, 9.99; N, 9.82 実測値: C, 61.09; H, 5.10; F, 10.23; N, 9.77

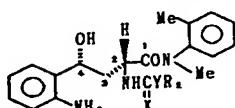
表 12-2(続き)

化合物 No.	CYB, X	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D^{25}$ C_6D_6 , (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm^{-1}	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl_3)	元素分析值
24a-vii		90.4	149~151 (C ₆ H ₅ -Et ₂ O)	-185.4 (1.012)	3455, 3415, 2260, 1728, 1694, 1644 1540		C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ ·0.25H ₂ Oとし 計算値:C, 67.85; H, 5.79; N, 10.55 実測値:C, 67.82; H, 5.86; N, 10.28
24a-ix		83.5	182~185 (エーテル)	-109.2 (1.010)	3370, 1695, 1603, 1540, 1515	1.71および1.74(2H, 2s), 1.50~2.46(2H), 2.27(3H, s), 2.31および2.35(3H, 2s), 3.20および3.25(3H, 2s), 4.58および4.83 (1H, 2d, J=10Hz), 5.60~5.78(1H), 6.20 (1H, s), 7.00~7.75(13H), 8.23~8.90(2H)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ 計算値:C, 67.43; H, 6.24; N, 10.85 実測値:C, 67.30; H, 6.14; N, 10.88
24a-x		79.6	194~196 (C ₆ H ₅ -Et ₂ O)	-67.9 (1.014)	3320, 1695, 1640, 1518 1332, 1133	1.66, 1.71および1.72(3H, 3s), 1.60~2.60 (2H), 2.34および2.36(3H, 2s), 2.16, 2.18, 2.19および3.21(3H, 4s), 5.25~5.72(2H), 7.00~7.80(13H), 8.23~8.82(3H)	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₂ O ₄ 計算値:C, 59.38; H, 4.98; F, 9.72; N, 9.55; S, 5.47 実測値:C, 59.45; H, 4.99; F, 9.50; N, 9.52; S, 5.74
25a-i		95.4	-	-63.9 (1.027)	3360, 1730, 1693, 1631, 1597, 1540		C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ ·0.3H ₂ O として 計算値:C, 62.00; H, 5.50; C ₂ , 6.54; H, 10.33 実測値:C, 61.92; H, 5.58; C ₂ , 6.66; H, 10.59
25a-v		86.3	-	-52.1 (1.013)	3370, 1730, 1695, 1632, 1560		C ₁₄ H ₁₀ F ₃ N ₂ O ₄ 計算値:C, 61.05; H, 5.12; F, 9.99; N, 9.82 実測値:C, 60.94; H, 5.24; F, 9.77; N, 10.00
25a-vi		93.8	-	-68.8 (1.025)	3430, 3290, 1734, 1693, 1642, 1541		C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ ·0.4H ₂ Oとし 計算値:C, 67.50; H, 5.82; N, 10.50 実測値:C, 67.42; H, 5.82; N, 10.60

实施例 11



NH₄OH
(第9工程)



[26a] : (2R, 4R)-体

工程式IVの第7工程に従い選択的な加水分解をアンモニア水で行う。大過剰の28%アンモニア水を酢酸エステル[24a]のメタノール溶液に加える。濁った時はメタノールで均一溶液として、一夜放置する。水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製して[26a]を得る。同様にして[25a]、[24b]、[25b]よりそれぞれ下記一般式で示される[27a]、[26b]、[27b]を得る。結果を表13に示す。

表 13-1

化合物 No.	CYR ₂ X	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D^{\circ}$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析值
26b-i		77.1	油	+89.1 (1.272)	3370, 1626, 1543, 1495	1.62(1H, m), 2.04~2.45(1H), 2.27~2.32 (3H, two s), 3.25, 3.28~3.49(3H, three s), 4.53~5.00(2H), 6.52~6.72(2H), 6.78~7.10(2H), 7.14~7.40(8H), 7.88 (1H, s)	$C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.1CHCl_3$ 計算値: C, 62.95; H, 5.70; C, 9.62; N, 11.69 実測値: C, 62.50; H, 5.76; C, 9.52; N, 11.84
26b-ii		70.1	油	+71.8 (1.114)	3360, 1624, 1541	1.62(1H, m), 2.05~2.44(1H), 2.28~2.32 (3H, two s), 2.27, 3.20~3.49(3H, three s), 4.55~5.01(2H), 6.59(2H, m), 6.78 ~7.50(10H), 7.95(1H, s)	$C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.1CHCl_3$ 計算値: C, 61.66; H, 5.59; C, 11.56; N, 11.41 実測値: C, 61.51; H, 5.53; C, 12.71; N, 11.39
26b-iii		49.2	油	+90.6 (1.119)	3360, 1624, 1534	1.61(1H, m), 2.04~2.44(1H), 2.29~2.31 (3H, two s), 2.25, 3.28~3.48 (3H, three s), 4.5~5.0(2H), 6.57(2H, m), 6.75~7.58(12H), 8.1~8.4(1H)	$C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.1CHCl_3$ 計算値: C, 58.72; H, 5.12; C, 15.88; N, 10.91 実測値: C, 58.50; H, 5.10; C, 16.09; N, 10.96
26b-iv		75.6	油	+71.9 (1.178)	3370, 1626, 1548	1.61(1H, m), 2.04~2.44(1H), 2.27~2.32 (3H, two s), 2.26, 3.20~3.48(3H, three s), 3.76, 3.77~3.78(3H, three s), 4.65~4.94(2H, two s), 6.58(2H, m), 6.77 ~7.40(10H), 7.73~7.76(1H, two s)	$C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.05CHCl_3$ 計算値: C, 66.78; H, 6.47; N, 11.95 実測値: C, 66.73; H, 6.54; N, 11.90
26b-v		76.6	油	+65.2 (1.207)	3370, 1625, 1553	1.61(1H, m), 2.03~2.45(1H), 2.27~2.30 (3H, two s), 2.32(3H, s), 3.25, 3.29~3.48 (3H, three s), 4.65~4.94(2H, two s), 6.59(2H, m), 6.78~7.44(10H), 7.85 ~8.25(1H, two s)	$C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.1CBCl_3$ 計算値: C, 68.37; H, 6.61; N, 12.22 実測値: C, 68.44; H, 6.59; N, 12.23

表 13-1 (続き)

化合物 No.	CYR ₂ X	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D^{\circ}$ CHCl ₃ (C)	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
26b-vi		65.7	油	+70.5 (1.070)	3370, 1625, 1557, 1337	1.62(1H, m), 2.04~2.45(1H), 2.20~2.32 (3H, 2s), 3.28, 3.31~3.50(3H, 3s), 4.64 ~4.97(2H, m), 6.59(2H, m), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.02(2H, s), 7.2~7.4(5H), 7.55 (2H, d, J=5Hz), 8.25(1H, s)	$C_{18}H_{22}F_2N_2O_4$ 計算値: C, 62.39; H, 5.44; F, 10.78; N, 11.19 実測値: C, 62.18; H, 5.48; F, 9.98; N, 11.12
26b-vii		89.2	油	+80.2 (1.233)	3360, 1626, 1544, 1326	1.64(1H, m), 2.06~2.47(1H), 2.29~2.33 (3H, two s), 3.28, 3.31~3.52(3H, three s), 4.64~4.95(2H, two s), 6.60(2H, m), 6.81(1H, m), 6.95~7.15(2H), 7.20~7.54 (7H), 8.12(1H, s)	$C_{18}H_{22}F_2N_2O_4 \cdot 0.1CHCl_3$ 計算値: C, 61.17; H, 5.33; F, 11.12; N, 10.93 実測値: C, 61.25; H, 5.40; F, 11.18; N, 10.99
27b-i		72.0	油	+78.4 (1.007)	3360, 1698, 1630, 1540	1.95~2.45(2H), 2.17, 2.22~2.25(3H, three s), 3.21, 3.25~3.29(3H, three s), 4.31~5.25(2H), 6.55(2H, m), 6.70~ 7.34(10H), 7.97~8.08(1H, two s)	$C_{18}H_{22}N_2O_4$ 計算値: C, 64.30; H, 5.83; C, 7.59; N, 12.00 実測値: C, 64.48; H, 5.80; C, 7.42; N, 11.74
27b-ii		80.7	油	+62.1 (1.000)	3360, 1700, 1630, 1596, 1544	2.0~2.3(2H, m), 2.17, 2.23~2.27(3H, 3s), 2.3~2.6(2H, m), 4.28~4.58(1H, 2m), 4.67(1H, m), 6.52(1H, t, J=8Hz), 6.61 (1H, t, J=8Hz), 6.8~7.0(4H), 7.1~7.5 (6H), 8.02(1H, s)	$C_{18}H_{22}N_2O_4$ 計算値: C, 64.30; H, 5.82; C, 7.59, N, 12.00 実測値: C, 64.36; H, 5.83; C, 7.62; N, 11.71
27b-iii		76.1	油	+76.9 (1.013)	3360, 1701, 1628, 1524	1.95~2.3(2H, m), 2.18, 2.22~2.29 (3H, 3s), 2.23~2.26(2H, m), 4.25~4.54 (1H, 2m), 4.66(1H, m), 6.51(1H, t, J=8Hz), 6.61(1H, t, J=8Hz), 6.83(1H, m), 6.9~7.3 (7H), 7.46(1H, m), 8.11(1H, d, J=5Hz)	$C_{18}H_{22}N_2O_4$ 計算値: C, 59.89; H, 5.23; C, 14.14; N, 11.17 実測値: C, 59.79; H, 5.21; C, 14.02; N, 10.99

表 13-1 (続巻)

化合物 No.	CYR ₂ X	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D^D$ (C) CHCl ₃	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析値
27b-iv		84.2	油	+70.7 (1.009)	3370, 1698, 1630, 1552	1.98~2.2(2H, m), 2.22, 2.25b ¹ d2.27 (3H, 3s), 3.21b ¹ d2.25(3H, 2s), 4.41b ¹ d 4.62(2H, 2m), 6.49(1H, t, J=8Hz), 6.59 (1H, t, J=8Hz), 6.8~7.3(13H), 7.83(1H, s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ 計算値: C, 69.93; H, 6.77; N, 12.55 実測値: C, 69.36; H, 6.62; N, 12.41
27b-v		75.6	油	+64.5 (1.001)	3370, 1703, 1630, 1550	2.00~2.40(2H), 2.19, 2.24b ¹ d2.30(3H, three s), 3.24, 3.25, 3.29b ¹ d2.21(3H, four s), 4.35~5.24(2H), 8.55(2H, m), 6.70~ 7.40(8H), 7.45~7.67(2H), 8.24b ¹ d8.35 (1H, two s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ 計算値: C, 62.89; H, 5.44; F, 11.19; N, 11.39 実測値: C, 62.28; H, 5.40; F, 9.17; N, 11.16
27b-vi		58.6	185~188	+124.3 (1.003)	3540, 2380, 1635, 1540	2.06~2.38(2H), 2.19b ¹ d2.23(3H, two s), 3.22b ¹ d3.24(3H, two s), 2.58b ¹ d2.80 (2H, two s), 6.58(2H, m), 6.84~7.80 (11H), 8.35b ¹ d9.44(1H, two s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ 計算値: C, 71.03; H, 6.18; N, 12.27 実測値: C, 70.64; H, 6.13; N, 12.15

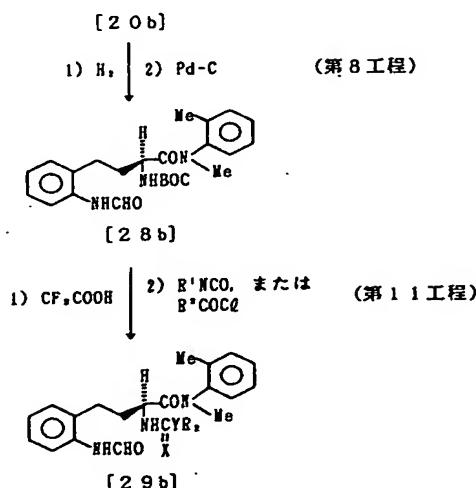
表 13-2

化合物 No.	R ²	收率 %	mp °C	$[\alpha]_D^D$ (C) CHCl ₃	IR (CHCl ₃) ν_{max} cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元素分析値
26a-i		70.5	—	- 98.6 (1.109)		1.62(1H, m), 2.04~2.45(1H), 2.27b ¹ d2.32 (3H, two s), 3.25, 3.28b ¹ d3.49(3H, three s), 4.53~5.00(2H), 6.52~6.72(2H), 6.78~7.10(2H), 7.14~7.40(8H), 7.88 (1H, s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ C ₁ 計算値: C, 64.30; H, 5.83; N, 12.00; C ₁ , 7.59 実測値: C, 63.96; H, 5.91; N, 12.24; C ₁ , 7.61
26a-ii		77.7	—	- 78.6 (1.149)		1.62(1H, m), 2.05~2.44(1H), 2.28b ¹ d2.32 (3H, two s), 3.27, 3.30b ¹ d3.49(3H, three s), 4.55~5.01(2H), 6.59(2H, m), 6.78 ~7.50(10H), 7.95(1H, s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ 計算値: C, 64.30; H, 5.83; N, 12.00; C ₁ , 7.59 実測値: C, 64.11; H, 5.95; N, 12.27; C ₁ , 7.51
26a-iv		77.4	—	- 74.9 (1.038)		1.61(1H, m), 2.04~2.44(1H), 2.27b ¹ d2.22 (3H, two s), 2.26, 3.30b ¹ d3.48(3H, three s), 3.76, 3.77b ¹ d3.78(3H, three s), 4.65b ¹ d4.94(2H, two s), 6.58(2H, m), 6.77 ~7.40(10H), 7.73b ¹ d7.76(1H, two s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ 計算値: C, 67.51; H, 6.54; N, 12.11 実測値: C, 67.39; H, 6.63; N, 12.33
26a-v		76.1	—	- 74.2 (1.002)		1.61(1H, m), 2.03~2.45(1H), 2.27b ¹ d2.30 (3H, two s), 2.32(3H, s), 3.25, 3.29b ¹ d 3.48(3H, three s), 4.65b ¹ d4.94(2H, two s), 6.59(2H, m), 6.76~7.44(10H), 7.65 ~7.40(1H, m), 7.73b ¹ d7.76(1H, two s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ 計算値: C, 69.93; H, 6.77; N, 12.55 実測値: C, 69.75; H, 6.81; N, 12.55
26a-vi		75.6	—	- 83.8 (1.052)		1.64(1H, m), 2.06~2.47(1H), 2.29b ¹ d2.33 (3H, two s), 3.28, 3.31b ¹ d3.52(2H, three s), 4.64b ¹ d4.95(2H, two s), 6.60(2H, m), 6.81(1H, m), 6.95~7.15(2H), 7.20~7.54 (7H), 8.12(1H, s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ F ₂ 計算値: C, 62.39; H, 5.44; N, 11.19; F, 11.39 実測値: C, 62.16; H, 5.50; N, 11.21; F, 11.04
26a-vii		78.4	—	- 78.4 (1.021)	3365, 1625, 1542, 1512	1.60(1H, m), 2.02~2.43(1H), 2.26b ¹ d2.31 (3H, two s), 2.29(3H, s), 3.24, 3.26b ¹ d 3.47(3H, three s), 4.55~5.00(2H), 6.53 ~7.40(12H), 7.53b ¹ d7.57(1H, two s)	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ 計算値: C, 69.93; H, 6.77; N, 12.55 実測値: C, 69.55; H, 6.80; N, 12.61

表 13-2 (続表)

化合物 No.	R ²	収率 %	mp °C	$[\alpha]_D$ (CHCl ₃) (C)	IR (CHCl ₃) ν max cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)	元素分析値
26a-ix	CF ₃ 	25.2	—	-21.6 (1.006)	3215, 1636, 1523, 1493, 1321, 1122	1.64(1H, m), 2.07~2.48(1H), 2.30~2.32(2H, two s), 3.20, 3.21, 3.49~3.51(3H, four s), 4.64~4.65, 5.01(1H, two s), 5.30~5.35, 6.0(1H, two m), 6.52~6.74(2H), 8.86(1H, m), 7.03(1H, m), 7.20~7.96(8H), 8.30~9.10(1H)	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ SF 計算値: C, 60.45; H, 5.27; N, 10.85; S, 6.21; F, 11.03 実測値: C, 60.61; H, 5.36; N, 10.95; S, 6.30; F, 11.58
26a-x		71.8	—	-115.6 (1.069)	3455, 3400, 1655, 1620, 1542, 1492	1.59~1.85(1H), 2.12~2.55(1H), 2.21~2.32(3H, two s), 3.25, 3.27, 3.44~3.48(3H, four s), 4.55, 4.77~4.95(5.06(2H, three s), 6.61(2H, m), 6.83(1H, m), 6.98~7.80(10H), 9.30(1H, s)	C ₁₉ H ₁₄ NO ₂ 計算値: C, 71.03; H, 6.18; N, 12.27 実測値: C, 71.08; H, 6.25; N, 11.94
27a-i	CO ₂ 	89.6	—	-82.5 (1.066)		1.95~2.45(2H), 2.17, 2.22~2.25(3H, three s), 2.21, 2.25~2.29(2H, three s), 4.31~5.25(2H), 6.55(2H, m), 6.70~7.34(10H), 7.97~8.17(1H, two s)	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ CO ₂ 計算値: C, 64.30; H, 5.82; N, 12.00; CO ₂ , 7.59 実測値: C, 64.12; H, 5.93; N, 12.04; CO ₂ , 7.86
27a-v	CF ₃ 	98.9	—	-57.6 (1.027)		2.00~2.40(2H), 2.19, 2.24~2.30(3H, three s), 2.24, 2.26, 2.29~2.31(3H, four s), 4.35~5.24(2H), 6.55(2H, m), 6.70~7.40(8H), 7.45~7.67(2H), 8.24~8.35(1H, two s)	C ₁₉ H ₁₄ NO ₂ ·F 計算値: C, 62.39; H, 5.44; N, 11.19; F, 11.39 実測値: C, 62.39; H, 5.45; N, 11.32; F, 11.20
27a-vi		84.8	190~192 (\ominus -Et ₂ O)	-122.6 (0.942)		2.06~2.39(2H), 2.19~2.23(3H, two s), 2.22~2.24(3H, two s), 2.58~2.80(2H, two s), 6.58(2H, m), 6.84~7.80(11H), 9.35~9.44(1H, two s)	C ₂₀ H ₁₄ NO ₂ ·0.1C ₂ H ₆ 計算値: C, 71.39; H, 6.21; N, 12.07 実測値: C, 71.15; H, 6.40; N, 11.78

実施例 1.2



1) 工程式 IV の第 8 工程に従い、還元によりペンジル位の水酸基を除去する。

実施例 1.0 で調製したアルコール誘導体 [20b]

6.89g と 10% パラジウム-炭素 1.1g の水酢酸 100mL 混合物を 3 日間水素ガス雰囲気下に搅拌する。触媒を遠別し、遠液を減圧下に濃縮する。

残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲル用いてフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 4 : 1)で精製して [28b] 1.69g (25.5%)を得る。

$[\alpha]_D^{20} + 20.1 \pm 0.8$ (c, 0.854; CHCl₃)

IR ν max(CHCl₃): 3430, 3280,

1692, 1647,

1494 cm⁻¹

NMR δ (CDCl₃): 1.41(9H, s),

2.06,

2.15 および 2.17(3H, three s),

2.44(2H, m), 3.17(3H, s),

4.00 および 4.15(1H, two s),

5.41(1H, m), 6.8~7.3(6H),

7.76 および 7.88(1H, two d, J = 8 Hz),

8.3~8.8(2H, s)

元素分析 (C, H, N, O. として)

計算値: C, 67.74; H, 7.34; N, 9.87

密西西比河：C. 67.57；H. 7.26；N. 9.64

2) 実施例 1 0, 2) と同様に行って化合物 [2

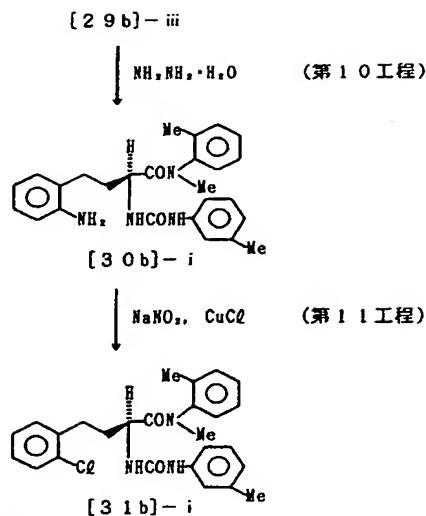
8.61を得る。結果を表 1-4 に示す。

(以下參照)

器 14

化合物 No	CVR _x H X	收率 %	mp °C	[(α) _D] _{CHCl_3} (C)	IR (CHCl ₃) ν max cm ⁻¹	¹ H-NMR δ (200MHz) (CDCl ₃)	元素分析值
29b-i		89.9	油	+79.4 (1.018)	3430, 3280, 1690, 1637, 1541	1.95 (2H, m), 2.19 δ 2.21 (3H, 2s), 2.55 (2H, m), 3.22 δ 0.25 (3H, 2s), 4.69 δ 0 4.75 (1H, 2s), 6.9 ~ 7.4 (8H), 7.63 (1H, m), 7.86 (1H, m), 8.3 ~ 8.45 (1H, m), 8.95 (1H, m), 9.36 δ 0.73 (1H, 2s)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ , 計算値: C, 71.77; H, 6.02; 実測値: C, 71.81; H, 5.95; N, 11.96 N, 11.13
29b-ii		75.5	油	+95.4 (1.005)	3360, 1692, 1630, 1588, 1535	1.80 (2H, m), 2.22, 2.25 δ 2.22 (3H, 2s), 2.50 (2H, m), 3.21, 3.22 δ 3.24 (2H, 3s), 4.31 δ 0.45 (2H, 2s), 6.8 ~ 7.4 (7H), 7.47 (1H, m), 7.6 ~ 8.8 (4H, m)	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ , 計算値: C, 60.82; H, 5.10; C ₂ , 13.81; H, 10.91 実測値: C, 61.32; H, 5.20; C ₂ , 13.57; H, 10.67
29b-iii		90.0	油	+48.9 (1.020)	3260, 1694, 1630, 1554	1.6 ~ 1.9 (2H, m), 2.21, 2.26, 2.28 δ 2.30 (2H, 4s), 2.53 (2H, t, J = 6Hz), 2.19 δ 0 3.23 (3H, 2s), 4.2 ~ 4.7 (1H, m), 6.6 ~ 7.3 (9H), 7.66 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 4Hz), 8.26 ~ 8.5 (1H, m), 8.70 ~ 9.0 (1H, m)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ , 計算値: C, 70.72; H, 6.59; H, 12.22 実測値: C, 70.77; H, 6.54; N, 11.96

実施例 1.3



1) 実施例 1.2 で得たアミド体を工程式 IV の第 10 工程に従って脱ホルミル化する。

ホルミルアミド化合物([29b]-iii) 1.10g、8.0% ヒドラジンヒドロート 0.62mL、水酢酸 0.5mL、水 1.3mL、エタノール 5mL の混合物を 50°C で 19 時間攪拌する。炭酸水素ナトリウム

水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 1:2)で精製してアミン化合物([30b]-i) 7.30mg(70.7%)を得る。

$[\alpha]_D^{25} + 68.2$ (c, 1.013 : CHCl₃)

IR ν_{max} (CHCl₃) : 3360, 1694, 1628, 1550, 1492 cm⁻¹

NMR δ (CDCl₃) : 1.7~2.1(1H, s), 2.22, 2.27 および 2.33(6H, three s), 2.2~2.6(1H, s), 3.24 および 3.27(3H, two s), 4.47 および 4.68(1H, two s), 6.58(2H, s), 6.78(3H, s), 6.9~7.4(6H), 7.70(1H, s)

元素分析 (C, H, N, O, として)

計算値 : C, 72.30; H, 6.95;

N, 12.85
実測値 : C, 72.53; H, 7.02;
N, 13.01

2) 工程式 IV の第 11 工程に従いアミノ基をジアゾ化して塩素に変える。

亜硝酸ナトリウム 5.1mg の水 1mL 溶液をアミノ化合物([30b]-i) 3.00mg の水 1g と濃塩酸 0.2mL の懸濁液に氷冷下に加える。15 分間攪拌した後尿素 10.0mg を加える。

別にメタ亜硫酸水素ナトリウム 4.5mg と水酸化ナトリウム 3.0mg の水溶液 0.5mL を硫酸銅 0.8mg と塩化ナトリウム 1.77mg の水溶液 0.7mL に加え 70°C で 30 分間攪拌する。この混合物を上記のジアゾニウム塩に加え、1 時間 70°C で攪拌する。水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗、無水塩化ナトリウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル : ヘキサン = 1:1) で精製して 1.30mg(41.5%) のクロル化合物[31b]-i を得る。

$[\alpha]_D^{25} + 37.9$ (c, 1.007 : CHCl₃)
IR ν_{max} (CHCl₃) : 3370, 1696, 1633, 1552 cm⁻¹

NMR(CDCl₃):
δ 1.74 および 1.76(2H, two s), 2.23, 2.28 および 2.32(6H, three s), 2.52 および 2.74(2H, two s), 3.24 および 3.29(3H, two s), 4.44 および 4.66(1H, two s), 6.78(1H, d, J = 6 Hz), 6.95~7.4(1.1H)

元素分析 (C, H, N, O, として)

計算値 : C, 69.40; H, 6.27;

N, 9.34

実測値 : C, 69.51; H, 6.27;

N, 9.24

(以下余白)

これらをポッター型ホモジナイザーにより懸濁化した後、 $30,000 \times g$ で15分間の遠心分離を行った。得られた残渣に10倍量の氷冷トリス塩酸緩衝液を加えてポリトロンによるホモジネーション、次いで、 $30,000 \times g$ で15分間の遠心分離からなる操作を2回繰り返した。得られた残渣に10倍量の氷冷インキュベーション緩衝液[10 mM-ヘペス(HEPES, N-2-ヒドロキシエチル-β-ペラジン-N'-2-エタンスルホン酸)、120 mM-塩化ナトリウム、4.7 mM-塩化カリウム、5 mM-塩化マグネシウム、1 mM-エチレングリコール-ビス(β-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸塩、5 μg/ml-牛血清アルブミンおよび0.25 μg/ml-バシリントランジンで構成される $[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 受容体結合阻害実験用緩衝液、pH 7.4、0°Cを加えてポリトロンで懸濁化した。

次いで、大脳皮質ホモジネートの場合は氷冷インキュベーション緩衝液で5倍に、また脳膜ホモジネートの場合は20倍に希釈し、これらをCCK

ション・カウンターで放射活性を計測した。特異的 $[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 受容体結合を50%抑制する新規化合物の濃度、すなわちIC₅₀は、縦軸に特異的 $[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 結合を、また横軸に被検化合物の濃度(log濃度)をプロットしたグラフから求めた。なお、特異的 $[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 結合は、下記の方法で算出した。

[特異的結合] = [全結合] - [非特異的結合]

ここで[非特異的結合]および[全結合]は、それぞれセルレチド(1 μM)の存在または不存在下での $[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 結合を表す。

$[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 受容体結合阻害実験の結果を以下の表15に示す。

表 15

化合物	$[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 結合		IC ₅₀ (nM)	
	CCK-A(脳膜)			
	受容体	受容体		
C R I 0 4 9 11	200	170,000	19b-ii	
6-ii	200	43,000	19b-iii	
7-i	400	10,500	19b-iv	
12a-iii	1,200	135,000		

K受容体標品として以下の結合阻害実験に使用した。

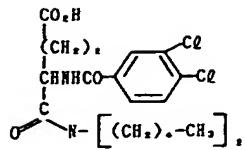
2) $[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 受容体結合阻害実験

ポリスチレンチューブに最終濃度1 nMの $[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ を10 μlと1)で調製した受容体標品480 μlを入れ、次の試料のいずれかを10 μl加えた。a) 最終濃度1 μMのセルレチド・ジエチルアミン塩(非特異的結合測定用)、b) 任意の濃度の被検物質溶液(本発明の新規化合物または比較のための既知物質($[^3\text{H}]-\text{CCK}-8$ 結合に対する拮抗性測定用)、またはc) ジメチルスルフォキシド(全結合測定用)。得られた試験溶液を25°Cで90分間インキュベーションした。その後、1%牛血清アルブミンを含むトリス・塩酸緩衝液中に浸したワットマン(Whatman)ガラスGF/Cフィルターを用いて反応液を速やかに吸引ろ過し、フィルターを2.5 mlの氷冷トリス・塩酸緩衝液で3回洗浄した。次いで、このガラスフィルターを5 mlのアクアゾール-2(Aquasol-2)中に18時間放置した後、液体シンチレー

12a-vii	500	>100,000
12a-x	>1,000	90,000
12b-xi	>1,000	38,000
12a-xiv	110	>100,000
12a-xvi	500	>100,000
12a-xvii	2,100	>100,000
12a-xx	320	>100,000
12a-xxii	3,400	>100,000
12a-xxiv	110	>100,000
12a-xxvi	650	>100,000
12a-xxvii	123	40,000
12a-xxx	8,300	82,000
12a-xxxii	>10,000	16,000
12b-xxxiv	2,400	24,000
15a-ii	6,500	>100,000
15a-v	3,600	>100,000
15b-i	6,700	>100,000
15b-ii	2,200	86,000
15b-iii	3,200	100,000
15b-iv	2,900	>100,000
15b-vi	3,200	>100,000
19b-i	5,800	4,100
19b-ii	3,200	4,100
19b-iii	5,200	8,000
19b-iv	4,900	5,200

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19b-v	2,700	7,500	1) C R I 4 0 9
19b-vi	4,200	3,300	
19b-vii	4,700	2,200	
19b-viii	8,300	4,300	
24b-iii	4,700	27,000	
24b-vii	3,800	8,000	
25b-i	>10,000	7,300	
25b-ii	5,000	22,000	
25b-iii	5,400	15,000	
25b-iv	7,000	25,000	特許出願人 塩野義製薬株式会社
25b-vi	490	16,000	代理 人 弁理士 青 山 葶 (外2名)
26b-i	1,500	65,100	
26b-ii	285	15,500	
26b-iii	690	41,000	
26b-iv	450	36,000	
26b-v	410	29,000	
26b-vi	320	15,500	
26b-vii	1,050	30,000	
27b-vi	4,200	18,500	



(以下余白)

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
C 07 C 275/34		7043-4H
327/48		7188-4H
335/16		7188-4H
C 07 D 209/42		7252-4C
215/54		7019-4C
257/04		7180-4C
401/12		8213-4C
403/12		8213-4C
// A 61 K 31/16	A E D	6971-4C
31/17	A C J	6971-4C
31/40		7475-4C
31/41		7475-4C
31/47		7252-4C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)